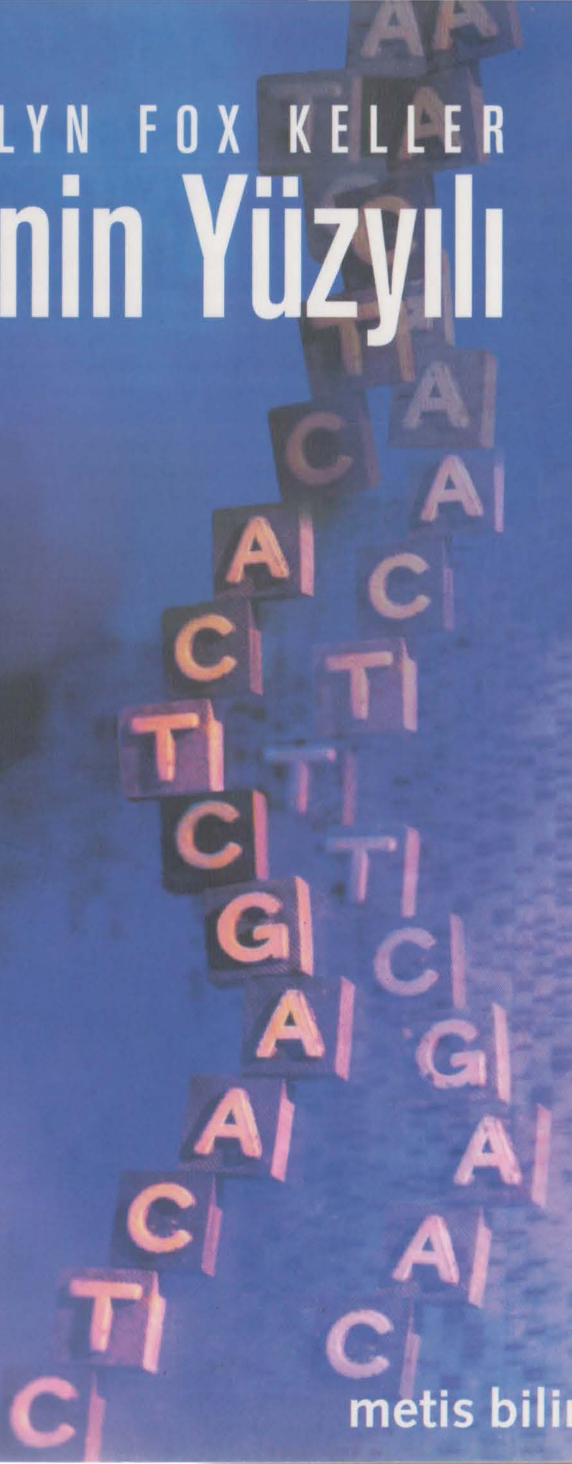
EVELYN FOX KELLER

Genin Yüzyılı



metis bilim | 1

1 | EVELYN FOX KELLER Genin Yüzyılı

EVELYN FOX KELLER

Genin Yüzyılı

ABD'li bilimci ve feminist düşünür Evelyn Fox Keller 1936'da New York'ta doğdu. Harvard Üniversitesi'nde teorik fizik ve moleküler biyoloji alanında doktora yaptı. Cornell, Northwestern, SUNY, Princeton ve California gibi Amerika'nın en saygın üniversitelerinde dersler verdi. Şu anda MIT'de Bilim, Teknoloji ve Toplum bölümünde Bilim Tarihi ve Felsefesi profesörüdür. Şu sıralarda gelişim biyolojisinin tarihi ve felsefesi üzerinde araştırmalar yapmaktadır.

Bilim ve toplumsal cinsiyet meseleleri arasındaki ilişki konusunda Amerika'nın en önde gelen akademisyeni olarak görülen Keller çalışmalarında bilimcileri, bilimsel çalışma yaparken kim ve ne oldukları konusunda düşünmeye teşvik eder. "Mesele kadınların erkeklerden farklı bir tarzda bilim yapmaları meselesi değil, toplumsal cinsiyet ideolojisi değiştiğinde herkesin farklı bir tarzda bilim yapacak olması meselesidir" demektedir. *A Feeling for the Organism: The Life and Work of Barbara McClintock* (1983), *Reflections on Gender and Science* (1985), *Secrets of Life, Secrets of Death: Essays on Language, Gender and Science* (1992) ve *Refiguring Life: Metaphors of Twentieth Century Biology* (1995) adlı kitapların yazarı ve *Body/Politics: Women and the Discourses of Science* (Mary Jacobus ve Sally Shuttleworth ile birlikte,1990), *Conflicts in Feminism* (Marianne Hirsch ile birlikte, 1990), *Keywords in Evolutionary Discourse* (Elizabeth Lloyd ile birlikte, 1992) ve *Feminism and Science* (Helen Longino, 1996) adlı kitapların editörüdür. Ayrıca yayınevimizce yayımlanan *Sosyal Bilimleri Açın! Sosyal Bilimlerin Yeniden Yapılanması Üzerine Rapor* (2003, 4. basım) kitabını hazırlayan Gulbenkian Komisyonu'nun üyelerindendir.

Metis Yayınları
İpek Sokak No. 9, 34433 Beyoğlu, İstanbul
Tel: 212 2454696 Faks: 212 2454519
e-posta: info@metiskitap.com
www.metiskitap.com

Genin Yüzyılı
Evelyn Fox Keller

İngilizce Basımı: The Century of the Gene
Harvard University Press, 2000

Birinci Basım: Ekim 2004

Yayıma Hazırlayan: Tuncay Birkan

Kapak Resmi: Ann Cutting
Kapak Tasarımı: Semih Sökmen

Dizgi ve Baskı Öncesi Hazırlık: Metis Yayıncılık Ltd.
Baskı ve Cilt: Yaylacık Matbaacılık Ltd.

ISBN 975-342-488-4

EVELYN FOX KELLER

Genin Yüzyılı

Çeviren:

Haluk Barışcan

metis

İçindekiler

METİS BİLİM DİZİSİNE BAŞLARKEN

Genin Yüzyılı, yeni açtığımız Metis Bilim dizisinin ilk kitabı. "Gen" kavramı, sadece popüler bilim dergilerinde ya da gazete eklerinde değil, biyolojik araştırmaların tam merkezinde de bir yüzyıldır en fazla gizemlileştirilmiş kavramlardan biri – mitler ve yanlış anlamalar eşlik ediyor kavrama. Bu kitapta en azından genin *ne olmadığını*, ve canlı organizmanın biyolojik düzeninin karmaşıklığını anlamakta gen kavramının sınırlılıklarını okuyacaksınız.

Metis Bilim dizisinde her şeyden önce bilimsel soru ve problemlerin çevresine sanki kasıtlıymışçasına duvar ören, onları mit, söylenti, indirgeme içinde boğan, gizemlileştiren bir kültürel tavra karşı çıkmak istiyoruz – bilim, adı üstünde bilmek için yapılır, inanmak için değil. Kendimizi bu tavrın prim yaptığı bir kültürel ortamın içinde bir anda bulmadığımızın farkındayız. "Postmodernizm" diye adlandırılagelen dönemin belirgin bir özelliği de bilimi şaibeli hale getirmek oldu. Bilim, diğer insan faaliyetlerinden ve deneyimlerinden elde edilebilecek bilginin meşruiyetini yok saymakla, bu özerk faaliyet ve deneyim alanlarını hegemonya altına almakla suçlandı önce. Sonra da "aslında" pek de bir şey "bilmemekle" ya da "kesin olarak bilmemekle". Bilimin teknoloji üzerinden savaş ve sermaye aygıtlarıyla yaptığı işbirliği, haklı olarak insanların tepkisini çekti. Bunlara ekoloji ve çevre hareketlerinin eleştirileri de eklenince, bilimin itibarı, güvenilirliği yavaş yavaş erimeye başladı. Bilim, özellikle insanlarla iliş-

kisinde çok kan kaybetti; onu bugün algılayışımız, diyelim bundan otuz kırk yıl öncesine hiç benzemiyor. Eleştiriler ne kadar haklı ve yerinde olsa da, sonuç öyle olmadı. Eleştiri, egemen bilim anlayışını aşıp daha "makul" ve daha insani bir bilim pratiğine ilham verme ama bu arada bilimsel faaliyetin saygınlığını koruma sonucunu doğurmadı. Tam tersine, geçmişte de bir çok kez olduğu gibi, kadercilik, bilinemezcilik, okültizm ve inanç cemaatçiliği canlandı. Bilimin (ve aklın) iktidarla bağını göstermeye çalışan akılcı hamleler, akıldışını baştacı eden bir kültürel ortamın içinde eridi, sesleri yeterince güçlü duyulamadı.

Bir şeyin bilim olabilmesi için "yanlışlanabilir" olması gerekir. Bilim bu nedenle her şeyi bilemez, her şeyi bildiğini iddia edemez. Ne var ki ölümlülerin her şeyi bilemeyeceklerinin (dolayısıyla kontrol edemeyeceklerinin) itirafı ile "allah bilir" ya da "allah korusun" arasında hayli geniş bir alan vardır. Metis Bilim dizisi bu alanda duruyor diyebiliriz. Dolayısıyla, 1960'lardan günümüze modernizmin bilim, akıl nosyonlarına yöneltilmiş ciddi eleştirileri hiç olmamış varsayarak, filmi geri sarmaya çalışan ve evet, tam da bu yüzden sıradan bir gericilik haline gelen "otomatik aydınlanmacılığa" rağbet edemeyeceğiz. Ama diğer yandan, fal, burç, kurşun dökme, okutma vb. orta sınıf heveslerinden, ağaçlarda ya da bulutlarda allahın adlarını aramak gibi dindar "bilimseverlik"ten ya da bilimin bittiği yere otomatikman dinin yapıştırılmasından da çok sıkıldığımızı belirtmeliyiz. Bu diziyi biraz da bu sıkıntıya borçluyuz. Varlığı merak etmenin, onu tanımanın, ona şaşırmanın başlı başına mistik bir deneyim olduğunu düşünüyoruz; yerleşik dinlerin kendi tekellerinde sandıkları bu tür deneyimleri kodlama tarzı bize çok dar ve boğucu geliyor.

Metis Bilim dizisinde bu merak, bu şaşırma bize yol gösterecek. Uçsuz bucaksız bir evrende bilinç sahibi canlılar olarak, insan olarak varolmanın vermesi gereken "hayret" hissini besleyecek bilim kitapları yayınlayacağız. Pozitivist olmayan, yani bilimi diğer bütün bilgi ve deneyim alanlarını talileştiren "en hakiki

mürşit" olarak görmeyen, ama insan olmanın, hayatın, evrenin anlamı gibi büyük soruları tartışma işini salt dine bırakmayı da insan zekâsına hakaret olarak gören bir yaklaşım gözetilecek bu kitaplar seçilirken. Son zamanlarda birbiri ardına heyecan verici çalışmaların üretildiği "bilinç çalışmaları" alanı merkez alınarak genetikten evrim kuramına, kuantum fiziğinden paleontolojiye çeşitli bilim dallarına uzanılacak. Tabii ki seçtiğimiz kitapların, formel bilim eğitimi almamış ama sahiden bu konularda bilgilenmek isteyen, ama bunun için gerektiğinde biraz ter dökmeyi de göze alabilen insanların da takip edebilecekleri bir dille yazılmış olmasına dikkat edilecek. Bilimsel bilgiyi bayağılaştırmadan popülerleştirebilmenin çok değerli ve çok önemli "politik" bir müdahale olabileceği gibi bir inancımız, kimilerine pek "naif" gelebilecek bir inancımız var çünkü. Biz bu naiflikte direnmek istiyoruz.

Bilimle ilişkimizin pasif birer teknoloji tüketicisi olmakla sınırlı kalmasının, bilim karşısındaki bu "yabancılığın", insanlığın bütün diğer maceralarına yabancı kalmayı beslediğini düşünerek, bilimsel gelişmeler karşısında eleştirel bir merakı teşvik etmek, bilimin salt uzmanlara bırakılamayacak kadar önemli ve yaratıcılığı kışkırtan boyutları olduğunu hatırlatmak istiyoruz.

Tuncay Birkan, Semih Sökmen

İstanbul, Ekim 2004

ALMANCA BASIMA ÖNSÖZ

1990 yılında ABD'li yetkililer, insan DNA sekansının ortaya konmasının kim olduğumuz konusunu nihai olarak açıklığa kavuşturacağına duydukları kesin inançla, en iddialı bilimsel girişimlerden biri olarak tarihe geçecek bir projeyi desteklemeye karar verdiler. Araştırmacılar da işin başından itibaren dehşetli bir süratle yola koyularak daha on yıl geçmeden bitiş çizgisinin görüş mesafesine girmesini sağladılar. Sözünü ettiğim tabii ki İnsan Genom Projesi. Birbiriyle yarışan iki araştırma grubu, bu paha biçilmez bilginin ilk analizinin sonuçlarını 2001 yılının Şubat ayında açıkladı ve bu da bütün dünyada manşetlere çıktı. Görünüşe bakılırsa, biz insanlarda umulandan çok daha az gen bulunuyordu, daha açık bir ifadeyle, insandaki genlerin sayısı şu sıradan solucandakinden sadece üçte bir oranında daha fazlaydı. Bu mümkün müydü? Ayrıca ne anlama geliyordu? Gerçekten de solucanlara bu kadar mı benziyor, onlardan biraz daha fazla bir şeyden mi "oluşuyor"duk? Yaşayan diğer türlerle benzerliğimizin bu denli büyük olduğunun duyulması hem şaşkınlığa düşmemize hem de mütevazı bir tavır takınmamıza neden olur. Ama bu haber aynı zamanda –üstelik salt insan olmaktan duyduğumuz gururdan kaynaklanmayan– bazı kuşkulara da yol açar. Yaşamın gözlerimizin önündeki çeşitliliğine baktığımızda, içimizde bir direncin uyanmaya başladığını hisseder, şunu sormaktan kendimizi alamayız: "Canlılar arasındaki olağanüstü farklar, eğer DNA'larımızda kodlanmış 'genler'in sayısı (hatta pek çok durum-

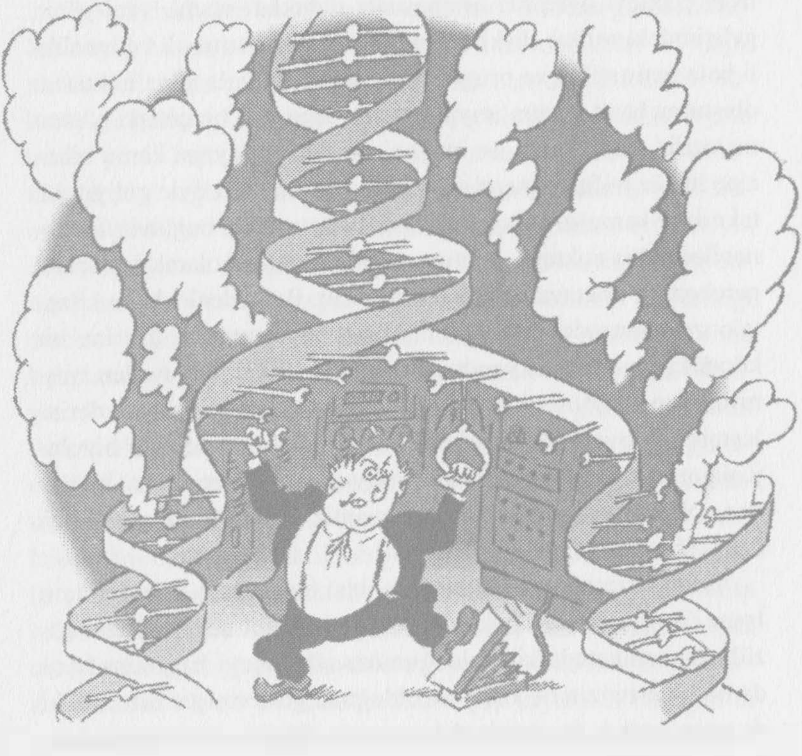
da A, C, G, T harfleri) ile değilse neyle açıklanabilir? Solucan, sinek ya da fare değil de insan olmamızı sağlayan nedir?" Ve bu da kaçınılmaz olarak şu soruyu gündeme getirir: "Kim olduğumuzu gerçekten DNA sekansımızdan anlayabilir miyiz?"

Tabii ki bu haber herkesi afallatmamıştı. Sıradan gazete okurları büyük bir şaşkınlık geçirmişti belki ama moleküler biyolojinin ön saflarında çalışan araştırmacıların olsa olsa küçük bir bölümü gerçekten şaşırmıştı. Gerçi hiç şüphesiz daha fazla sayıda insan "geni" bulacaklarını ummuşlardı ama öte yandan DNA sekanslarının, organizmaların gelişim tarihlerinin ancak bir bölümünü içerdiğini ve gen kavramının bizim için ifade ettikleriyle de ancak kısmen örtüştüğünü uzun bir zaman önce fark etmiş bulunuyorlardı. Örneğin organizmanın kendi türünün bir örneği olacak şekilde gelişmesinde genin zamansal ve mekânsal ifade kalıplarının kimyasal yapısından daha önemli olduğu artık biliniyor. Bunun da ötesinde, moleküler biyologlar, gen kavramının yeterli tek bir tanımı olmadığını da biliyorlar. Bu kavramın günümüzdeki kullanılış tarzlarının anlaşılması için gerekli çok sayıdaki tanımdan özellikle ikisi berraklıkları ile dikkat çekiyor: Bunlardan biri DNA'nın özel bir bölgesine diğeri ise elçi-RNA'nın belirli bir proteinin sentezinden sorumlu kesimine (*segment*) atıfta bulunur. Gerçekte ikinci tür genlerin sayısı ilk türünkinden çok daha fazladır (bugünkü tahminlere göre on kat kadar). Bunun nedeni, belirli tek bir DNA bölgesinden çok sayıda farklı "gen"in üretilebilmesidir. Uygulama alanındaki biyologların bu kavramı içinde kullandıkları bağlamlar kavramın anlamını her seferinde oldukça netleştirdiği için bu alanda anlaşma güçlükleriyle pek karşılaşılmaz. Ancak okurların çoğu için durum farklıdır. Bu tür çok anlamlılıklar laboratuvar dışında kolayca karışıklıklara ve yanlış anlamalara yol açar – üstelik de salt kaç genimiz olduğu sorusuna değil, genlerin nelerden oluştuğu, nerede bulunduğu, neler yaptığı, ve belki de en önemlisi, ne işe yaradığı sorularına ilişkin olarak.

Sevindirici olan, gen araştırmalarının bugün her zamankinden daha heyecan verici olması ve genetik etkinlik konusundaki anlayışımızın hem genişlik hem de derinlik açısından çarpıcı bir biçimde artmış olmasıdır. İleriye doğru atılan her adım, biyologların çizmeyi öğrenme aşamasında oldukları resmi, yani genin gelişimdeki rolüne ilişkin resmi biraz daha karmaşık ve incelikli hale getirmekte ve ortaya çıkan sonuç da yola çıkış noktasını oluşturan basit mantralarıyla giderek daha açık bir çelişki göstermektedir. Üzücü olan ise bu yeni incelikli anlayışın kamu bilincine henüz nüfuz etmemiş olmasıdır. Hatta bana öyle geliyor ki, teknik ve kamusal anlayış arasındaki bu uçurum bugün kritik denebilecek bir noktaya, kamunun dikkatinin acil olarak çekilmesi gereken bir noktaya gelmiş durumdadır. Bu nedenle de bu kitaptaki amaçlarımdan biri açılmış olan bu uçurumun üzerine bir köprü kurmaktır. Öte yandan kitap, bu uçurumu açmış olan araştırmaların ve DNA'nın biyolojik gelişimdeki rolüne ilişkin derinleşmiş bilgimizin takdiri olarak da okunabilir. Moleküler biyoloji alanındaki cesur hücre analizleri, yaşamın gizlerinin basitliğinden çok karmaşıklığına hayret etmemiz gerektiğini bize bir kez daha öğretmiştir.

Takdirlerimizin büyük kısmını, bizi bu noktaya getirdiği için İnsan Genom Projesi hak eder. Bu proje, DNA sekansımızın çözülmesi sonucunda kim olduğumuzu söylemeyi başaramadıysa da bildiklerimizin ne kadar az olduğunu göstermiştir bize. Belki de uzun vadede bu dersin daha yararlı olduğu ortaya çıkacaktır. En azından kibre kapılmamızı engeller ve üretmekte olduğu bilgilerle biyolojide yeni bir çağın açılmasını sağlayabilecek araçları sunar. Belki de yüz yıl sonra torunlarımızın çocukları "Genin Ötesinin Yüzyılı" adlı bir kitap okuyacaklar.

Evelyn Fox Keller, Şubat 2001



GİRİŞ

GÜÇLÜ BİR SÖZCÜĞÜN YAŞAM ÖYKÜSÜ

1900 YILINDA, *Berichte der Deutschen Botanischen Gesellschaft*'ın 18. sayısında, sırasıyla Hugo de Vries, Carl Correns ve Erich von Tschermak imzası taşıyan, üç makale yayımlandı.[1] Bu üç araştırmacı birbirlerinden bağımsız olarak, o zamanlar tanınmayan Avusturyalı bir keşiş olan Gregor Mendel'in kırk yıl önce bezelye tohumları üzerinde kendi kendine sürdürdüğü araştırmalar sonucunda bulmuş olduğu kalıtım yasalarını "yeniden keşfetmişti". Mendel'in kendi yayınının aksine bu üç makale dikkatleri çekti. Gerçekten de bu makalelerin Mendel'i unutulmaktan kurtarmakla kalmayıp aynı zamanda kısa bir süre sonra "genetik" olarak adlandırılacak olan bilimin ve bu bilim ile başlayan, benim "genin yüzyılı" diye tanımladığım çağın da tohumlarını attıkları kabul edilir.

Genetik terimi, 1906 yılında William Bateson'un Uluslararası Botanik Kongresi'ndeki şu sözleriyle kullanıma girmişti: "Fizyolojide yeni ve sağlam bir dal oluşturulmuştur. Bu alana genetik adını verebiliriz."[2] *Gen* terimi ise, üç yıl sonra Wilhelm Johannsen tarafından ortaya atıldı. Gen neydi? Bunu tam olarak kimse söyleyemiyordu. Johannsen'in aradığı, Darwin'in *gemmu-*

1. "Das Spaltungsgesetz der Bastarde", s. 83-90; "G. Mendel's Regel über das Verhalten der Nachkommenschaft der Rassenbastarde", s. 158-68; "Über künstliche Kreuzung bei *Pisum sativum*", s. 232-9.
2. Bateson, W. (1906).

les ("pangenesis"de görev alan birimler), Weismann'ın *determinants*, ya da de Vries'in *pangens* gibi öncül terimlerinde var olan önoluşumcu izleri taşımayan yeni bir sözcüktü. "Bu yüzden en kolay iş, bizi ilgilendiren son heceyi, 'gen'i, ayırmak gibi görünüyor... 'Gen' sözcüğü hiçbir varsayım içermez. Sadece organizmanın pek çok özelliğinin her halükârda, eşey hücrelerinde, kendine has, birbirinden ayrı ve dolayısıyla da bağımsız özel şartlar, temeller ve belirleyiciler –kısacası, tam da bizim gen demeyi düşündüğümüz şeyler– aracılığıyla belirlenmiş olduğu şeklindeki açık gerçeği dile getirir."[3]

Johannsen iki yıl sonra da şunları eklemiştir: "'Gen', diğer sözcüklerle kolayca birleşebilen çok kullanışlı küçük bir sözcüktür sadece. Bu yüzden de, eşey hücrelerindeki, varlığı günümüzdeki Mendelci araştırmalarca ortaya konmuş olan, 'birim faktörler', 'öğeler' ya da 'alelomorflar' için kullanılabilecek uygun bir ifade olabilir... 'Genler'in doğasına gelecek olursak, şu an bu konuda varsayımlar ortaya atmanın bir anlamı yok, ancak 'gen' fikrinin bir gerçeklikle örtüştüğünü Mendelcilik açıkça göstermektedir."[4] Küçük bir sözcük belki ama yine de son derece güçlü. Gerçekten de bu küçük sözcük yüzyılın kalan bölümünde genetik bilimindeki araştırmaları tümüyle yönlendirecek kadar güçlü olduğunu kanıtlamıştır.

Johannsen'in genin maddi doğası hakkındaki varsayımlara ilişkin çekincelerinin, sözcük önerisi kadar etki göstermemiş olması hiç şaşırtıcı değildir. 1933 gibi ileri bir tarihte bile T. H. Morgan "Genetikçiler arasında genlerin ne olduğu –gerçek mi yoksa tamamen hayal ürünü mü olduğu– konusunda bir fikir birliği yoktur" iddiasını ortaya atabiliyordu.[5] Ancak daha o dönemde çoğu meslektaşının yanı sıra Morgan için de genler tartışmasız

3. Johannsen, W. (1909), s. 124.
4. Johannsen, W. (1911), s. 132-4.
5. Morgan, T. H. (1933), s. 315.

bir biçimde gerçek, maddi varlıklar haline gelmiş, fizik biliminin atom ve moleküllerinin –de Vries'in deyişiyle "birleşimleri, canlılar dünyasına ait fenomenleri açıklamayı"[6] mümkün kılan özelliklere sahip– biyolojik analoğu konumunu almışlardı bile.

Morgan'ın öğrencilerinden H. J. Muller'e göre gen, salt "kalıtımın temel birimi" değil, "yaşamın temeli" idi.[7] Dolayısıyla, cevap bekleyen soru, zamanın diğer birçok genetikçisi gibi Muller için de can alıcı nitelikteydi: Gen, ne tür bir varlıktır? Belki bir tür kimyasal moleküldü, ama hangi tür? Neden yapılmıştı, büyüklüğü ne kadardı ve hepsinden önemlisi, gelişen bir organizmanın özelliklerini belirlemekle kalmayıp bunların kuşaktan kuşağa değişmeden sürmesini sağlayan gizemli gücü nereden geliyordu?

Yirminci yüzyılın ilk kırk yılında genetikte sürekli ve birikime yönelik bir gelişim gözlenmişti ama bu, bahsi geçen türden temel soruların cevaplanmasına fazla bir katkıda bulunamamıştı. Genlerin nelerden oluştuğu sorusunun cevabı, 1943'te Avery, MacLeod ve McCarty'nin, bakterilerde biyolojik özgüllüğün taşıyıcısının DNA olduğunu saptaması ile belirmeye başladı. Genlerin ne iş gördüğüne ilişkin ilk ipucunu da yaklaşık aynı zamanlarda George Beadle ve Edward Tatum'un geliştirdikleri "bir gen-bir enzim" varsayımı sağladı. Ancak genlerin gerçek moleküller olmakla kalmayıp deoksiribonükleik asitten daha esrarengiz bir şeyden oluşmadıklarına biyologları ikna eden şey, James D. Watson ve Francis Crick'in 1953 yılında zafer edasıyla yayımladıkları makaleleri olmuştur.[8] Dolayısıyla yüzyılın ortalarında gen, maddi gerçekliğine ilişkin tüm şüpheleri geride bırakmış ve biyolojiyi bütünleştirebilecek temel kavram haline gelme yolunda ilerlemeye başlamıştı. Dahası, genetik maddenin DNA

6. De Vries, H. (1889 [1910]), s. 13. 7. Muller, H. J. (1929).
8. Beadle, G. W. ve Tatum, E. L. (1941); Beadle, G. W. (1945); Watson, J. D. ve Crick, F. (1953a, 1953b).

olduğunun saptanmasıyla, klasik genetiğin tekniklerinin yerlerini moleküler genetiğin güçlü tekniklerine bıraktığı yeni bir analiz çağı başlamıştır. Bunun ardından ortaya çıkan gelişme bilindiği gibi olağanüstü olmuştur ve hızlanarak devam etmektedir.

1975-2000 yılları arasındaki dönem pek çok açıdan geçtiğimiz yüzyılın en etkileyici (aynı zamanda en iyi duyurulmuş) ilerlemelerine sahne olmuştur ve bunların gerçekleşmesindeki en büyük pay, bir yandan 1970'lerin ortasında ortaya çıkan rekombinant DNA teknolojisine, öte yandan da 1990'da başlatılan İnsan Genom Projesi'ne (Human Genome Project - HGP) aittir. Moleküler genetikteki inanılmaz ilerlemelere dayanan ve görevinin, salt insanın değil biyologların ilgilendiği diğer organizmaların genomlarının da sekanslanması olması nedeniyle bir anlamda yanlış adlandırılmış olan bu girişim, bize kim olduğumuzu açıklayacak olan genetik planı açığa çıkarmayı vaat etmiştir. Gerçekten de insanların geçtiğimiz yüzyıldaki bütün çabaları göz önüne alındığında, insan genomunun tamamının taslağının yüzyılın bitimine yetişeceği duyurusundan daha dramatik bir doruk noktası düşünülemez. Bu duyuru, en azından projenin temelindeki itici güçlerden biri olan kişinin kariyeri açısından bir doruk noktası oluşturuyordu: Rota, bizzat Watson'un ifadesiyle "ikili sarmal ile başlayıp insan genomuna ulaşmak"[9] şeklindeydi.

İnsan Genom Projesi 1980'lerin ortasında ilk kez gündeme getirildiğinde bir hayli şüpheyle karşılanmıştı. Ancak ilerleme hızının bütün beklentileri aşmış olduğu günümüzde şüphecilerin sayısı epeyce azalmıştır. Bugüne kadar, aralarında moleküler biyolojinin ilk göz ağrısı, ünlü bakteri *Escherichia coli*'nin de bulunduğu, yirmibeşten fazla mikrobik organizmanın genomlarının tümü sekanslanmıştır. Aynı durum daha karmaşık model organizmaların genomları için de söz konusudur: Bunların ilki bira mayası olmuş, onu 1998'de –üst düzey organizmaların ilki

9. Watson, J. D. (1992), s. 164.

olarak– yuvarlak solucan *Caenorhabditis elegans* izlemiştir. Genetik tarihindeki model organizmaların en ünlüsü olan sirkesineği (*Drosophila*) ise ilk kez 2000 yılının Şubat ayında sahneye çıkmıştır. İnsan genomunun sekanslanması işi görece geç başlamasına rağmen gelişimi nefes kesici olmuştur: 1997'nin sonunda insan genomunun yüzde üçünden daha azı sekanslanmıştı; bu oran 30 Kasım 1998'de 7.1'e yükselmiş, 5 Eylül 1999'da yüzde 22'ye, 1999'un sonunda ise yüzde 47'ye çıkmıştır. İnsan genomunun tümünün taslağının 2000 yılının sonuna varmadan elimizde olması bekleniyor.[10]

Bu girişimi ilk eleştirenlerden biri olduğumu itiraf ediyorum. Birçokları gibi ben de sadece sekansa ilişkin bilgi üzerine böylesine yoğunlaşmanın hem hatalı hem de yanlış yola sürükleyici olduğuna inanıyordum. Bugün ise, biraz alışılmadık bir bakış açısından da olsa, HGP'nin başarıları için duyulan genel heyecanı paylaşmaya hazırım. Benim için işin en etkileyici yanı, genom projesinin beklentilerimizi nasıl karşılamış olduğundan ziyade onları nasıl dönüştürmüş olduğu.

Kitabımın amacı, bu projenin başarılarının biyolojik düşünce üzerindeki şaşırtıcı etkilerine hak ettikleri değeri vermektir. Tüm beklentilerin aksine bu başarılar, popüler imgelemde son derece güçlü bir yer edinmiş olan bildik genetik determinizme destek vermekten çok meydan okurlar. Bugün hem genel medyada hem de bilimsel yayınlarda genlerin sahip olduğu önem, genom bilimi (*genomics*) denen bu yeni bilimin yirminci yüzyıl genetiğinin zirvesini oluşturduğunu düşündürüyor insana. Ancak hayalgücümüzü bunca etkileyen bu başarılar, bir yandan da asıl itici güçlerini, gen kavramını, kökten baltalamıştır. HGP' nin hedeflerinin gerçekleşmesi yakınlaştıkça, biyologlar bunların bir sona değil, biyolojide yeni bir çağın başlangıcına işaret ettiğini fark etmeye

10. HGP'in son durumu için bkz. http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/project/progress.shtml

başlamışlardır. Craig Stephens şöyle yazar: "En basitinden bir genomda bile sadece sekansa bakmak, çok sayıdaki kodlayıcı bölgenin kesin işlevlerini kuşkuya yer bırakmaksızın kestirmeye yetmez!" Bu nedenle de, Stephens'e göre "genom analizi çağı, deneysel biyoloji için sonun başlangıcını değil, yepyeni bir başlangıcı temsil eder."[11]

Genom bilimindeki ilerlemelerin, birçok biyoloğun genler ve genetik hakkındaki, hatta bizzat genom projesinin anlamı konusundaki düşüncelerini nasıl dönüştürmeye başlamış olduğunu görmek için projenin hangi beklentilerle yola çıkmış olduğunu hatırlamak yerinde olacaktır. On küsur yıl önce birçok biyolog, sadece sekansı bilmekle, biyolojik işlevi anlamak için gerekli her şeyi elde etmiş olacağımıza inanıyordu. Walter Gilbert "Kutsal Kupa" hayalini (*Vision of the Grail*) şöyle dile getirmişti: "Sekanstaki üç milyar baz, tek bir kompakt diske (CD) kayıt edilebilecek ve günün birinde herhangi biri cebinden bir CD çıkarıp 'İşte bu bir insan; bu, benim!' diyebilecektir."[12] Bugün hemen hemen hiç kimse böyle kışkırtıcı bir iddiada bulunmaya kalkışmayacaktır. Sekansın bilinmesinin biyolojik işlevi anlamaya yeteceği düşüncesi moleküler biyologlar arasında bile şüphe götürür hale gelmiştir ve bu da esas olarak genom araştırmalarındaki giderek artan karmaşıklığın bir sonucudur. Moleküler genetikçi William Gelbart'ın önerisi şöyle: "İnsan genom sekansını 'Rosetta Stone'* yerine, bir Minoa sarayında bulunup şimdiye kadar deşifre edilememiş kabartma karakterler içeren 'Phaestos Diski'ne benzetmek daha uygun olabilir... sonuçta, işlev açısından bakılacak olursa, genom sekansındaki A'ları T'leri, G'leri ve C'leri anlamak konusunda tam bir cahiliz."[13]

* Rosetta Stone: 1799'da Mısır'da bulunan ve hiyerogliflerin anlaşılmasına büyük katkıda bulunan yazıt.

11. Stephens, C. (1998), s. R47.
12. Gilbert, W. (1992), s. 84-85.
13. Gelbart, W. (1998), s. 659.

Pek çok alt organizmanın genomunun bütünüyle sekanslanmış olduğu şu aşamada genom analizinde yeni bir evreye girilmesi –yapısal genom bilimi yerine *işlevsel* genom bilimi– talebi giderek daha sık bir şekilde dile getirilmektedir.[14] Hieter ve Boguski, işlevsel genom bilimini, "gen işlevini saptamak amacıyla, yapısal genom bilimi tarafından sağlanan enformasyon ve ayıraçları (*reagents*) kullanarak global (genom boyutunda ya da sistem boyutunda) deneysel yaklaşımların geliştirilmesi ve uygulanması" olarak tanımlar.[15] Sekans, bu yazarların bakış açısıyla nihai bir ürün değil, bir araçtır: "Bira mayası genomunun sekanslanışının kısa bir süre önce tamamlanması... işlevsel genom bilimine özgü yaklaşımların potansiyel gücünü araştırmaya başlamamızı sağlayacak hammaddeyi sağlamış oldu."[16] Benzer bir biçimde, *Drosophila* genomu sekansının tümünün yakında ortaya konacağı beklentisi, bu organizmayla ilgilenen genetikçilerin uzun bir sefere hazırlanmaya başlamalarına yol açmıştır. Burtis ve Hawley'nin de belirttiği gibi, "primer DNA sekansının genetik işlevle bağlantısının kurulmasına yönelik yığınla iş" için hazırlık yapmaktadırlar. "Bu bağlantı, 'model' organizmaların genom sekanslarını ortaya çıkartınayı hedefleyen bu ya da diğer projelerden gelen hammadde selinin biyolojik açıdan tam olarak anlamlandırılması açısından temel niteliktedir."[17]

Başarının bize alçakgönüllülüğü öğrettiği an, çok ender yaşanan ama aynı zamanda muhteşem bir andır ve bence yirminci yüzyılın sonuyla böyle bir anın içine girmiş bulunuyoruz. Gerçekten de sonuçta genom biliminin bize sağladığı yararların en büyüğünün bu alçakgönüllülük olduğu ortaya çıkabilir. Neredeyse elli yıldır genetik enformasyonun moleküler temelini keşfetmekle "yaşamın sırrı"nı bulmuş olacağımız inancına sığını-

14. Örnek olarak bkz. Lander, E. (1996); Miklos, G. L. G. ve Rubin, G. M. (1996); Hieter, P. ve Boguski, M. (1997).
15. Hieter, P. ve Boguski, M. (1997), s. 601.
16. *A.g.y.* 17. Burtis, K. C. ve Hawley. R. S. (1999), s. 125.

yorduk; DNA'nın nükleotit sekansındaki mesajı bir çözebilsek, bir organizmayı o organizma yapan "program"ı anlayacağımızdan pek emindik. Cevabın da ne kadar basit göründüğüne hayret ediyorduk. Ama bugün, işlevsel genom biliminin geliştirilmesi talebi, genetik "enformasyon" ile biyolojik anlam arasındaki uçurumun aslında ne kadar derin olduğunun üstü kapalı bir biçimde kabullenilmesi olarak geliyor kulağımıza en azından.

Böyle bir uçurumun varlığı elbette çok önceden sezilmişti ve bizi uyarmaya çalışan seslerin de çok nadir olarak duyulduğu söylenemezdi. Yine de derinliğinin farkına yeni yeni varıyor, yaşamın sırlarının basitliğine değil karmaşıklığına hayret ediyoruz. Yapısal genom biliminin bize kibirimizle yüzleşebilmek için muhtaç olduğumuz anlayışı, işin başındaki hayallerimizin sınırlarını aydınlatabilecek anlayışı kazandırmış olduğunu söyleyebiliriz.

Bu kitabın ana bölümünde, moleküler genom biliminin bize öğrettiği en önemli derslerden dördünü gözden geçireceğim. Bunların ilki, genin canlılar dünyasının en temel denebilecek dinamiğindeki rolüne ilişkin: Hem özelliklerin her kuşakta aslına sadık bir şekilde yeniden üretiminin hem de evrimin dayandığı değişkenliğin –yani hem genetik istikrarın hem de genetik değişkenliğin– sağlanması. İkinci bölümde, gen işlevinin anlamını tartışacak ve şu soruyu soracağım: Genin *yaptığı* nedir? Üçüncü bölümde, genetik program kavramını inceleyecek ve bunu gelişim programı kavramıyla karşılaştıracağım. Dördüncü bölümde ise esnekliğin biyolojik gelişimdeki önemi üzerinde duracak ve gelişimin güvenilirliğini ve sağlamlığını sağlayan tasarım ilkelerinin aranmasının genetik analizin bazı sınırlarını nasıl açığa çıkardığını ele alacağım.

Tüm bu bölümler boyunca ilgimin asıl odağı, başlangıçtaki varsayımlarımızla, yeni moleküler araçların bugün sağlamakta olduğu gerçek veriler arasındaki giderek büyüyen uçurumlar olacak. Bu araçların kendileri de moleküler genetikteki ve genom

bilimindeki son gelişmelerin doğrudan ürünleri olmakla birlikte (bilimin gözüpekliğinin düşünebileceğim en belirgin kanıtını oluşturarak) bu çabaların çıkış noktasını oluşturan temel varsayımların birçoğunun ortadan kalkmasına katkıda bulunmuşlardır. Günümüzde duyulmakta olan, işlevsel genom biliminin geliştirilmesi taleplerini, daha önce hâkimiyeti elinde tutmuş olan indirgemeciliğin en aşırı biçimlerinin sınırlılıklarının kabulü olarak görüyorum. Popüler basın henüz farkına varmamış olsa da, bugün en ön saflarda çalışan araştırmacıların giderek artan bir bölümü, biyolojik yapı ve işleve ilişkin temel açıklayıcı kavram olarak genin sahip olduğu özel konumu, yirmi birinci yüzyıldan ziyade yirminci yüzyıla ait bir özellik olarak görmektedir. Peki genin yerini ne alacak? Aslına bakılırsa, basitlik ve cazibe açısından bununla karşılaştırılabilecek açıklayıcı bir çerçeve sunmak biyolojiye bir daha nasip olabilecek mi diye de sorabiliriz.

Kısacası, yirmi birinci yüzyıl biyolojisi neye benzeyecek? Kristal kürem yok ama biyologlar dikkatlerini *cross-talk*'a ve "kontrol noktaları"na, genetik, epigenetik ve "genom sonrası" metabolik şebekelere ve hatta çoklu kalıtım sistemlerine yönelttikçe ortaya çıkmaya başlayan yeni sözlük, biyolojinin nasıl bir şekil alabileceğine ilişkin ipuçları sunabilir belki. Peki bu yeni sözlük, genlerin bir zamanlar sağlamış olduğu tatmin ediciliği hiç değilse yaklaşık olarak sunan açıklayıcı bir çerçeve oluşturabilecek mi? Bilemiyorum, ancak cevap her durumda salt biyologların bulduklarına değil, salt bu terim ve kavramların bu bulgulara uygunluğuna değil, aynı zamanda gelecek yıllarda bu açıklamalarca tatmin edilmesi beklenen belirli gereksinimlere de bağlı olacaktır.

Biyolojinin genom sonrası çağdaki niteliği üzerine sadece üç güvenilir tahmin yapılabilirmiş gibi görünüyor: İlk olarak, hücre içi ve hücrelerarası yapılara ilişkin anlatının kökten bir dönüşüm sonrası yeni bir düzen içersine oturtulması gerekecek ve bunun içinde geleneksel canlı-cansız sınıflamasına uymayan çok sayı-

da öğe bulunacaktır. İkinci olarak, bu yeni öğeleri anlamaya çalışan biyologlar, çalışmalarını sürdürmek için kavramsal araç depolarını büyük ölçüde genişletmiş olacaklardır. Üçüncü olarak da, bütün bunlara rağmen –en azından yakın bir gelecekte– genlerden bahsetmekten büyük bir ihtimalle vazgeçmeyeceklerdir.

Peki ama neden? Bu kavramı yaşatan şey ne? Bu soruyu sonuç bölümünde ele alacağım ve kısaca söyleyecek olursam cevabım iki yönlü olacak: Birincisi, Johannsen'in "küçük sözcüğü" dağarcığımıza tamamen ortadan kaldırılamayacak kadar sağlam bir şekilde yerleşmiştir; ikinci olarak da bu sözcük, tüm muğlaklığına rağmen hâlâ yararlı olmayı sürdürmektedir. Dolayısıyla kitabın sonunda "Genler ne *işe yarar*?" sorusuna dönecek ve bunun, en azından üstü kapalı olarak, "Gen *söylemi* ne işe yarar?" diye sormakla aynı anlama geldiğini öne sürerek, günümüzde gen söyleminin nasıl iş gördüğüne ilişkin özellikle önemli pek çok örneğe parmak basacağım.

Bunların en başta geleni, gen söyleminin, belirli deneysel bağlamlarda, bu alanda çalışmakta olan bilimadamları için işlevsel bir steno kolaylığı sağlamasıdır. Ayrıca bu söylem, belli değişiklikleri gerçekleştirmeye yarayan somut manivela ve tutamaçları belirler. Son olarak da, salt araştırma programlarının geliştirilmesi ve bunlara fon bulunması konusunda değil, aynı zamanda hızlı bir biçimde gelişen biyoteknik endüstrisinin ürünlerini pazarlamada da (belki de özellikle bu alanda) çok güçlü bir ikna aracıdır gen söylemi. Bu işlevler hakkındaki kısa yorumlarımın amacı, kitabın temel savlarının bir özetini sunmak değil, değinmediği pek çok soru ve konunun bir kısmına dikkat çekmektir. İlgili okur bunları başka kaynaklardan inceleyebilir.

1

DURAĞANLIK VE DEĞİŞİMİN İTİCİ GÜÇLERİ: GENETİK İSTİKRARIN DÜZENLENMESİ

İstatistiksel fizik açısından baktığımızda, genin yapısının göründüğü kadarıyla nispeten az sayıda atom içeriyor olması gerçeği ile... neredeyse mucizevi bir dayanıklılık ya da kalıcılıkla bu kadar düzenli ve kurallı bir etkinlik göstermesi gerçeği nasıl birbiriyle uyumlu hale getirilebilir?

Gerçekten şaşırtıcı olan bu durumu bir kez daha vurgulamak istiyorum. Habsburg hanedanının pek çok üyesinin alt dudağında garip bir çarpıklık gözlenir (*Habsburger Lippe*)... 16. yüzyılda yaşamış aile üyelerinden birinin portresiyle onun 19. yüzyılda yaşamış torunlarından birinin portresine dikkatlice baktığımızda, bu anormal özellikten sorumlu gen yapısının yüzyıllar boyunca kuşaktan kuşağa aktarılmış, kuşaklar arasında yer alan ve o kadar da çok sayıda olmayan hücre bölünmelerinin her birinde aslına sadık bir şekilde yeniden üretilmiş olduğunu varsayabiliriz hiç kuşkusuz... Gen yapısının yüzyıllar boyunca, düzensizlik yaratıcı ısı devinimi tarafından altüst edilmeksizin kalışı nasıl açıklanabilir?

ERWIN SCHRÖDINGER, *What Is Life?* (Yaşam Nedir?) (1944)

MENDELCİ devrimin, yirminci yüzyıl biyolojisine geçiş noktasına işaret ettiğini kabul edersek, Darwinci devrimin de hiç şüphesiz, on dokuzuncu yüzyılın sınırını çizmiş olduğunu söyleyebiliriz. Canlı organizmalar alanı artık büyük "Varlık Zinciri"ne uy-

durulamaz hale gelmişti; yeni bir tasvire gerek duyuluyordu: Zincirden ziyade bir ağaç ve varlıklardan ziyade oluşumlar dizisi şeklinde bir tasvire. Artık canlılar dünyası, zamana bağlı bir dünya olarak görülüyordu ve gerek bu dünyanın sakinleri gerekse bunlar arasındaki ilişkilerin yapısı, bu dünyanın evrimsel tarihinin ürünleri olarak yeniden düzenlenmişlerdi. *Türlerin Kökeni*'nin (*On the Origin of Species*) 1859'da yayımlanmasından sonra, bilimsel eğitim görmüş kişiler arasında türlerin değişmezliğine inanınayı sürdüren çok az kimse kalmıştı. Üstelik, Darwin'in evrim kuramı okurlarına, türlerin kökenini ve dönüşümünü açıklayan bir mekanizma sunuyordu: Bireysel varyasyon üzerinde etkili olan doğal seçim. Ancak bütün gücüne rağmen bu kuramın açıklayamadığı temel bir muamma kalıyordu. Eğer değişim yaşamın özüyse, o zaman organizmaların her kuşakta kendi türlerine özgü bir gelişim ve büyüme göstermelerinde ve bunun da türün yaşamı boyunca süren bir kesinlik içinde gerçekleşmesinde gözlenen şaşırtıcı istikrar nasıl açıklanabilirdi?

Türler, jeolojik zaman açısından bakıldığında dönüşür ve evrimleşirken, tarihsel zaman açısından bakıldığında biçim ve işlevleri açısından şaşmaz bir sabitlik sergilerler. Ne var ki Darwin'in kuramı bu konuda –kuşaklar boyunca dikkat çekici bir biçimde süren (Francis Galton'un deyimiyle) "tipin istikrarı" konusunda– sessiz kalmıştır. Her ne kadar evrim kuramı, çağlar boyunca meydana gelen ve jeolojik bulgularda gözlenebilen biyolojik biçim ve işlev değişikliklerine doğal seçim sayesinde güzel ve güçlü bir açıklama getirebildiyse de, aynı biçim ve işlevin, daha kısa süreli soyağaçları içinde yeniden üretilebilirliğini açıklama konusunda daha baştan çaresiz kalmıştı. Ayrıca belirli bireysel özelliklerin varlıklarını kuşaklar boyunca sürdürmesi konusunda, ebeveynlerden yavrulara geçen aşikar ailevi benzerlikler konusunda da bir açıklama sunamamıştı.

Darwin tabii ki genetik konusunda bir şey bilmiyordu, zaten bilemezdi de. Çağdaşları gibi "karışım kalıtımı"na –bir yavrunun

karakteristik özelliklerinin, her nasılsa, anne ve babanın karakteristik özelliklerinin karışımı olduğu görüşüne– inanıyordu; ama Habsburg dudağı gibi ayırt edici özelliklerin nasıl olup da hiç sulandırılmadan süregeldiği konusunda söyleyebileceği bir şey yoktu. Ayrıca sonradan Schrödinger'in başına bela olan açmaza verecek bir cevabı da yoktu: Bireysel özelliklerin, onlara "neredeyse mucizevi bir dayanıklılık ya da süreklilik" kazandıran bir aslına sadakatle her kuşakta yeniden üretilmesi nasıl açıklanabilirdi?

Gerçek şu ki, Darwin'in ilgi alanı farklıydı. Yaşamı boyunca tüm dikkatini dönüşüm mekanizmaları üzerine yoğunlaştırdı; korunumu sağlayan mekanizmalar ne anlayışına uygundu ne de fazla ilgisini çekiyordu. Nitekim "varyasyon yasaları konusundaki cehaletimiz çok derin" dediği ve doğal seçim için önem taşıyan varyasyonun hangi yollardan ortaya çıkabileceği ile yakından ilgilendiği halde, sabitlik yasaları konusundaki benzer cehaletimiz hakkında hiçbir kaygı belirtmiş değildir.[1]

Bu yüzden sabitlik yasalarının araştırılması işi –yani kuşaklararası istikrarın açıklanması– Darwin'in varislerine düşmüştür. Nitekim genin yüzyılı, bu görevin üstlenilmesiyle, daha açık bir ifadeyle, kişisel özelliklerin kuşaklar boyunca varlığını sürdürmesini açıklama çabalarıyla başlamıştır. Tabii ki her kolektif girişim gibi genetik bilimi de çeşitli gereksinimler ve farklı ilgilerin sonucunda ortaya çıkmış ve bütün bunlar pek çok tarihçi tarafından özenle kaydedilmiştir. Benim bu bölümde üzerinde duracağım nokta, bireysel özelliklerin sabitliğine ilişkin araştırmaların bizzat gen kavramının kökenleri üzerine yaptığı özel etkidir. Bence bu kavramın çok önemli bir bileşeni, daha *gen* sözcüğü icat edilmezden önce genetik tarihine girmiştir ve bu, her kişisel özelliğin temelinde, bu özelliğin kuşaktan kuşağa aktarılmasındaki güvenilirliği açıklayabilecek denli istikrarlı bir kalıt-

1. Darwin, C. (1859), s. 167.

sal birimin bulunduğu varsayımıyla olmuştur. Bir başka deyişle, özelliklerin istikrarı sorunu, kuşaktan kuşağa zarara uğramadan aktarılan, doğası gereği istikrarlı ve potansiyel olarak ölümsüz bir birimin mevcut olduğu varsayımıyla çözüme kavuşmuştur.

Bu bölümün ilk kısmında, kalıtsal unsurların kendine has istikrarına ilişkin bu varsayımın yirminci yüzyılın ilk yarısında genetikçileri giderek daha güçlü bir şekilde etki altına alışını, yüzyılın ortalarında sözümona kanıtlanışını ve son yıllardaki kademeli yok oluşunu inceleyeceğim. Genetik istikrar hiç şüphesiz hâlâ eskisi kadar dikkate değer bir özelliktir ve bilinen tüm organizmaların ortak özelliği olduğu da açıktır. Sorun, bu istikrarın nasıl korunduğu sorusuyla baş gösterir ve bu konunun düşünebileceğimizden çok daha karmaşık olduğu ortaya çıkmış durumdadır. Göreceğimiz bir başka nokta, genetik istikrarın sürdürülmesiyle değişkenliğin ortaya çıkışının ayrılmaz biçimde birbirine bağlı olduğudur. Bu yüzden bölümün ikinci kısmında Darwin'in ilgilendiği alanlara geri dönerek istikrar kavramının eşlikçisi dönüşüm kavramını ele alacak ve korunum mekanizmaları üzerindeki yeni araştırmaların, evrimin, doğal seçimin rasgele oluşmuş küçük mutasyonlar üzerine yaptığı etkinin birikmesi sonucu ortaya çıktığı şeklindeki basit yeni-Darwinci tabloya nasıl şaşırtıcı bir biçimde meydan okuduğunu tartışacağım.

Son olarak "tip"in istikrarı (yani organizmaların her kuşakta, kendi türlerinin tipine özgü bir gelişim ve büyüme göstermelerindeki istikrar) ile bireysel özelliklerin istikrarı arasındaki ilişki hakkında bir şeyler söyleyeceğim. Uzun bir süre genlerin, organizmaların bütününün gelişimi kadar kişisel özelliklerin gelişimini de açıklayabileceği ve bu yüzden benim ileride *gelişim istikrarı* olarak adlandıracağım şeyin de genetik istikrar üzerinden açıklanabileceği varsayılmıştı. Gelişim istikrarı ifadesini, belirli bir türe ait organizmaların, kuşaklar boyunca her seferinde, döllenmeden olgunlaşmaya uzanan ve sonuçta o "tip"in özelliği olduğu açıkça görülebilen fenotipi yeniden üretişlerindeki güveni-

lirliği tanımlamak için kullanıyorum. Bu yüzden genetik istikrar bütün organizmalara ait bir özellikken, gelişim istikrarı esas olarak gelişimleri sırasında embriyon aşamalarından geçen çokhücreli organizmalar –yani metazoa– için kullanılabilecek bir ifadedir. Bu iki tür istikrar arasındaki farklar önemli olabilir; ancak bu farklılıkları ele almazdan önce, genler ile gelişim arasındaki ilişki hakkında daha çok şey söylemem gerekiyor. Bu yüzden de bunu şimdilik erteleyecek, gelişim istikrarını açıklama çabalarının karşılaştığı kendine has güçlüklere dördüncü ve son bölümde geri döneceğim.

GENETİK İSTİKRARIN AÇIKLANMASI

19. yüzyılın ikinci yarısının önemli zoologlarından olan August Weismann (1834-1914) sorunu özlü bir biçimde ortaya koymuştur: "Bütün bitki ve hayvan türlerinde, binlerce karakteristik yapısal özelliğin kuşaklar boyunca değişmeksizin sürdüğünü, hatta pek çok kez jeolojik dönemler boyunca bile değişmediğini gördüğümüzde, çok doğal olarak böylesine çarpıcı bir olgunun nedenlerini merak ederiz... Nasıl oluyor da... tek bir hücre, ebeveyninin bütün özelliklerini bir portre sadakatiyle yeniden üretebiliyor?"[2] 1885'te yazılan bu kısa yorumlarında Weismann, kalıtım biliminin çözmesi gereken sorunu ortaya koymuştur – gerçekten de tüm genetik tarihi, onun ortaya attığı soruyu cevaplama çabası olarak yorumlanabilir. Ancak Weismann sadece soruyu ortaya atmakla kalmayıp kendince bir tür cevap da önermiş ve bu cevabın biçimi de kalıtım biliminin sonraki altmış küsur yıl boyunca izleyeceği yola girmesinde etkili olmuştur.

Tek bir hücre, ebeveynin özelliklerini hangi mekanizmalar yoluyla yeniden üretiyor olursa olsun Weismann, organizmanın

2. Weismann, A. (1885), aktaran Gabriel, M. L. ve Fogel, S. (1955), s. 200.

özelliklerini "belirleyen" (*determine*) kimi öğeler –kendi kendini üreten, tanecik niteliğindeki öğeler– olduğunu varsaymış ve buna uygun olarak bu öğeleri *determinants* (belirleyiciler) diye adlandırmıştı. Bu, salt Weismann'a özgü bir varsayım değildi; aslında Darwin de bu tür bazı öğelerin (*gemmules*) varolduğunu öne sürmüştü. Ayrıca yaklaşık olarak Weismann'ın çağdaşı olan Hollandalı botanikçi Hugo de Vries (1848-1935) de temel kalıtsal birimlerin mevcut olduğunu düşünüyordu. De Vries, "Nasıl fizik ve kimya, molekül ve atomlara dayanıyorsa, biyolojik bilimler de, bu birimlere nüfuz etmeli, birleşimleri aracılığıyla canlılar dünyasının olgularını açıklayabilmelidir,"[3] diyordu. 1889'da ortaya attığı bu birimlere, Darwin'in "*gemmules*" ve Weismann'ın *determinants*'ının en iyi taraflarını alıkoyma düşüncesiyle *pangens* adını verdi.

Fakat Weismann bu temel kalıtsal birimlerin varlığından daha fazlasını varsaymaktaydı. Bu tür özelliklerin kuşaklar boyunca şaşırtıcı bir aslına sadakatle yeniden üretilişini açıklamak için, bu öğelerin tam bir dizisinin, "belirli bir kimyasal ve her şeyden önce *moleküler bileşim*"e sahip bir maddede bireyin bedeninden yalıtılmış olarak varolduğunu düşünüyordu.[4] Weismann, "eşey plazması" olarak tanımladığı bu maddenin, bireyin ölümlülüğünün yarattığı tahribattan yalıtılmış olduğunu ve bir kuşaktan diğerine zarar görmeden, olduğu gibi aktarılabileceğini ileri sürmüştür. Nitekim şöyle der: "Kalıtımı, her ontogenezde, ebeveynin eşey hücresinin içerdiği özgül eşey plazmasının bir bölümünün, yavrunun oluşturulması sürecinde kullanılmayıp gelecek kuşağın eşey hücrelerinin oluşumu için değişmemiş olarak korunduğu varsayımıyla açıklamaya çalıştım."[5] Weismann'ın kura-

3. De Vries, H. (1889 [1910]), s. 13. 4. Weismann, A. (1885), s. 5.

5. Aktaran Portugal, F. H. ve Cohen, J. S. (1977), s. 105. Weismann'ı yirminci yüzyıl boyunca genler ile beden arasındaki giderek derinleşen uçurumla bağlantılı olarak ele alan oldukça ilginç bir tartışma için bkz. Griesemer, J. R. (henüz yayımlanmadı).

mı oldukça hızlı bir biçimde yayıldı. Amerikalı zoolog E. B. Wilson, Weismann'ın eserinin İngilizce çevirisinin basılmasından sadece birkaç yıl sonra yayımlanan ve büyük etki yapan ders kitabında şöyle yazıyordu: "Kalıtım söz konusu olduğunda, beden, eşey hücrelerini gelecek kuşaklar için emanet olarak saklayan bir taşıyıcıdan başka bir şey değildir."[6]

Deneysel biyoloji 19. yüzyılın sonlarında hâlâ başlangıç aşamasındaydı ve Weismann bu kalıtsal öğelerin ne olabileceğini hiçbir şekilde bilemezdi. Aynı durum, de Vries ve o zamanlar kalıtım üzerinde çalışan herkes için geçerliydi. Dönem, büyük spekülasyonlar dönemiydi ve Weismann'ınki de bunların en büyüklerinden biriydi. Felsefesini şöyle açıklıyordu Weismann: "Biyoloji, fizik ve kimyanın işlerini bitirmelerini beklemek zorunda değildir; ayrıca biz de, kalıtım olgularını araştırmak için hücre fizyolojisinin tamamlanmasını beklemek zorunda değiliz... Varsayım ve kuramlar olmaksızın bilim mümkün değildir; bunlar, bilinmeyen olgular okyanusunun derinliğini araştırmamıza yardımcı olan ve böylece de keşif yolculuğumuzun gelecekteki rotasını belirlememizi sağlayan çeküllerdir."[7] Ellerindeki somut verilerin ne kadar az olduğu göz önüne alındığında, kalıtımı ele alan bu ilk düşünürlerin, gerek kalıtsal öğeleri tanımlama biçimleri, gerekse bunların çeşitli özelliklerinin belirli hücre ve dokuların oluşumunu ne şekilde belirlediği konusundak. görüşleri arasındaki farkların ne kadar büyük (ya da keskin) olduğunu görmek pek de şaşırtıcı değildir. Asıl şaşırtıcı olan, paylaştıkları görüşlerin çokluğudur. Aralarındaki bütün farklara rağmen iki noktada, sanki bir akit söz konusuymuşçasına, uzlaşıyorlardı.

Bunlardan ilkine göre, nasıl ki atom ve moleküller, fiziksel ve kimyada temel açıklama birimleri olarak iş görüyorsa, tanecik niteliğindeki kalıtsal öğeler de biyolojik açıklamanın temel

6. Wilson, E. B. (1896), s. 13.
7. Aktaran Portugal, F. H. ve Cohen, J. S. (1977), s. 104.

birimleri olmak durumundaydı. Bu birimler bir tür molekül veya atom olabileceği gibi moleküllerden oluşmuş da olabilirlerdi; önemli olan bunların, kalıtım konusundaki araştırmaların başlangıç noktasını oluşturması gereken temel nitelikte ilkel birimler olmasıydı.

İlkiyle yakından ilgili ikinci akit ise, ister bireysel birimler ister bileşimler olarak görülsünler, bu maddi öğelerin kuşaklararası istikrarının nedeninin doğalarında bulunan sabitlik olduğu şeklindeydi. İstikrar, Weismann'a göre, "belirli bir... moleküler bileşim"e sahip belli bir maddenin, zarar görmeden gelecek kuşaklar için saklanabileceği korunaklı bir eşey hücresi soyunda yalıtılmış olmasıyla sağlanıyordu; de Vries'e göre ise, her biri bir kalıtsal özelliği temsil eden bireysel taneciklerin, tek tek her hücrenin çekirdeğinde yalıtılmış olarak saklanmasıyla. Ancak ister eşey plazmasında isterse çekirdekte yalıtılmış olsunlar, bu öğelerin sabitliği sorgulanmayan önkabul olarak benimsenmiş, tanımlarının bir parçası olarak kabul edilmişti.

Mendel'in kalıtım yasalarının 1900'de yeniden keşfedilmesiyle kalıtım konusunda büyük spekülasyonlar dönemi de sona ermiştir. Aslında Johannsen'nin 1909'da *gen* kavramını ortaya atmasının asıl amacı, öncellerinin önyargılarını artık geride bırakmaktı. Johannsen "'Gen' sözcüğü hiçbir varsayım içermez"[8] diyordu.. Ancak geçmişle bütün köprüleri atabilmek için sadece yeni bir sözcük yaratmak yeterli değildir. Weismann'ın "*determinants*"ı ve de Vries'in "*pangens*"i yine de gen kavramının doğrudan öncülleri durumundaydı ve bunların temelindeki önyargıların bazıları kaçınılmaz olarak bu yeni kavrama da taşınmıştı. Genler varsayımsal varlıklardı, ama tıpkı öncülleri gibi tanecik niteliğinde varlıklardı – Mendel'in kendisi birimlerini "*Elemente*" (öğeler) olarak adlandırmıştı. Dahası, neden oluşuyor olursa olsunlar, kuşaktan kuşağa aslına sadık bir biçimde aktarılabilme

8. Johannsen, W. (1909), s. 124.

yeteneği –bu kavramı defter tutmayı kolaylaştıran bir icat olarak görenler için bile– gen kavramının içine neredeyse tanım gereği yerleşmiş olarak kalmıştır.

Ne 1900'deki dönüm noktasından önce ne de ondan sonra, kalıtım alanında çalışan araştırmacıların hiçbiri bu kalıtsal öğeleri düz anlamıyla atomlar olarak düşünmemiş olsa da fizik ve kimyanın temel birimleriyle aralarında kurulmuş olan analoji kafalarda gezinmeyi alttan alta sürdürmüştür. E. B. Wilson'ın da 1923'te yazdığı gibi, "Salt çalışma araçları olarak görülseler bile... bu kavramlar, neredeyse atom kuramının fizik ve kimyadaki pratik değeri ile karşılaştırılabilecek pratik bir değere sahiptir."[9] Atom kavramının istikrarı ima etmesi ölçüsünde, bu analoji, özellikle kalıtsal öğelerin değişmezliği konusunda fikir yürütmeye uygun görülmüş olabilir. Ancak fizik ve kimyanın elementlerinin de kendiliğinden "transmutasyon" geçirebileceğinin ilk kez gözlemlendiği 1901'den sonra bile, fizikokimyasal elementler kalıtım birimleri için model işlevi görmeyi sürdürmüş, hatta bu yeni olasılık sayesinde belki daha iyi modeller haline bile gelmişlerdi. Gerçekten de, her şeye rağmen esasen istikrarlı olan atomların arada bir gerçekleşen kendiliğinden transmutasyonu, genetikle evrimi uzlaştırma olanağı sağladığı için biyologların da işine yaramıştır. Kalıtsal öğeler de bazen değişmek zorunda kalır – aslına bakılırsa deneysel genetiğin doğuşunu mümkün kılmış olan da arada bir bu tür değişimlerin (ya da mutasyonların) ortaya çıkıyor olmasıdır; çünkü klasik genetiğin yönteminin temelinde mutasyonların geçmişe doğru kuşaklar boyunca izlenmesi yatıyordu. Bu bağlamda, kuantum mekaniğinin ortaya çıkışının biyologlar –özellikle de temel birimler açısından fiziği model olarak görmeyi sürdürenler– için mutlu bir rastlantı olduğu söylenebilir.

Genetikçi H. J. Muller de bunlardan biriydi. 1921'de şöyle

9. Wilson, E. B. (1923), s. 280.

yazıyordu: "Kendi kuantum kuramına sahip olan sadece fizik değildir. Biyolojik evrimin de kendi kuantumları vardır – bireysel mutasyonlar."[10] Muller, bundan beş sene önce, henüz öğrenciyken "fizik ile biyolojinin temel sorunları arasındaki garip benzerlik"in farkına varmıştı. Ayrıca tıpkı öğelerin transmutasyonunu yönlendirme gücünün "cansız maddeyi pratikte emrimize amade" hale getirmesi gibi, mutasyona etki etme yollarının bulunmasının da "evrim sürecini elimize teslim edebileceğini" ileri sürmüş, sonuç olarak da şunu ilan etmişti: "Mutasyon ve Transmutasyon – güce ulaşmak için kurduğumuz gökkuşağından köprünün iki temel taşı"[11]

Muller'in deneysel genetik tarihine yaptığı katkılar efsanevidir; ama kendisi aynı zamanda bir kuramcı ve geleceği düşleyen biriydi de. İster kuramsal, ister hayalleriyle ilgili olsun hiçbir yazısında, temel soru olarak görmeyi sürdürdüğü şu soruyu göz ardı etmemişti: Gen, ne tür bir varlıktır? Ancak o da buna bir yanıt bulmayı başaramamıştır.

10. Aktaran Carlson, E. A. (1971), s. 161. Muller'ın düşüncelerini tarihsel bir çerçeveye oturtmakta birkaç tarihsel olay yardımcı olabilir: 1896: Radyoaktivitenin bulunuşu; 1900: Mendel'in "faktörleri"nin (tanecik niteliğinde genetik öğeler) yeniden keşfedilmesi; 1901: Kimyasal elementlerin kendiliğinden "transmutasyonu"nun Rutherford ve Soddy tarafından gözlemlenmesi (ve Soddy tarafından bu şekilde adlandırılması); 1902: Hücre çekirdeğindeki kromozomların genetik öğelerin bulunduğu bölge olarak tanımlanması; 1909: *Gen* teriminin ortaya atılması; 1911: Rutherford'un atom çekirdeğini keşfetmesi; 1919: Rutherford'un ilk "yapay transmutasyon"u gerçekleştirmesi.

11. Aktaran Carlson, E. A. (1971), s. 161. Rutherford'un 1919'da kimyasal elementlerin transınutasyonunu gerçekleştirmede elde ettiği başarının ardından Muller, doğrudan bunu göz önünde bulundurarak, mutasyonu geçekleştirmek için araştırmalara başlamış, hatta x ışını ile oluşan mutasyonları keşfini "Genin Yapay Transmutasyonu" başlığı altında yayımlamıştır (Muller. 1927).

SCHRÖDINGER'IN SORUSU

Klasik genetiğin yirminci yüzyılın ilk yarısı boyunca kaydettiği ilerleme, yaşadığımız çağın en önemli başarı öykülerinden birini oluşturur ve tarihçesi de özenle belgelenmiştir. Ancak tüm başarılarına rağmen, bir soru varlığını sürdüregelmiştir: Gen nasıl bir nesnedir ki, kendini böylesine kayda değer bir aslına sadakatle kuşaklar boyunca yeniden üretebilmektedir? Gerçekten de, 1940'ların başında, fizikçi Erwin Schrödinger'i, tüm soruların en muhteşemi olan "Yaşam nedir?" sorusu ile uğraşmaya itecek denli büyüleyen şey, genin bu özelliği –yani sergilediği "neredeyse mucizevi dayanıklılık ya da kalıcılık"– olmuştur.[12] Schrödinger'e göre, gene bu dayanıklılığı bahşeden, termodinamiğin ikinci yasasına karşı görünürdeki ("klasik fizik ile açıklanamayacak bir kalıcılık" şeklindeki) bağışıklığı kazandıran şeyin ne olduğu sorusu açık bir şekilde canlı ve cansız varlıklar arasındaki farkın özüne yöneliyordu. Bu soruya verilecek cevabın kalıtım sorununu çözmenin yanı sıra organizmaların, aynı derecede şaşırtıcı olan, kendilerini entropinin yıkıcı etkilerinden koruma, fizik yasaları temelinde hesaplanabilecek yaşam beklentilerini aşma kapasitelerini de açıklayacağına inanıyordu. Kısacası, bu sorunun cevabı bize yaşamın sırrını verecekti.

Ne yazık ki Schrödinger bu sırrı bulamadı. Kuantum mekaniğinin babalarından biri olarak bu sorunun çözümünü, kuramının moleküllerin kimyasal istikrarına getirmiş olduğu açıklamada aramıştı beklenebileceği gibi. Umutlarını bağlamış olduğu gen yapısı modeli, 1935'te iki fizikçi ve bir genetikçi tarafindan ortaya atılmıştı.[13] Bu modelde gen, istikrarı, bir durumu diğerinden ayıran enerji bariyerinin yüksekliğine bağlı bir kuantum me-

12. Schrödinger, E. (1944), s. 49.
13. Timoféeff-Ressovsky, N. W., Zimmer, K. G. ve Delbrück, M. (1935).

kaniği sistemi olarak düşünülmüştü. Niels Bohr'un öğrencisi Max Delbrück'ün modele kuramsal katkılarda bulunmuş olması nedeniyle Schrödinger bu modelden –Delbrück'ün spekülasyonlarına, genin sadece büyük bir molekül olmayıp "aperiyodik bir kristal ya da katı bir cisim" olduğu şeklindeki kışkırtıcı öneriyi de ekleyerek– "Delbrück'ün modeli" olarak söz etmeye başladı. Gerçekten de Schrödinger, "kalıtım maddesinin molekül temelinde açıklanmasından başka bir seçenek bulunmadığı"na inanıyor ve şöyle diyordu: "Fiziksel açıdan bakıldığında, kalıtım maddesinin kalıcılığını başka bir şekilde açıklamak olanaksızdır. Eğer Delbrück'ün çizdiği tablo başarısız olursa, başka bir girişimde bulunmaya gerek olmayacaktır."[14]

Ancak Delbrück'ün çizdiği tablo gerçekten başarısız oldu ve beraberinde Schrödinger'in önerdiği çözüm de. Yine de böylesi önemli bir fizikçinin, böylesi temel bir biyolojik problemi çözmek için harcamış olduğu çaba tüm kusurlarına rağmen, bütün bir genç fizikçi ve biyologlar kuşağına, genin moleküler yapısını bulma çabalarını teşvik eden güçlü bir ilham verdi. Onlar da kısa bir süre sonra başarıya ulaştı. Ancak başarı, kuramsal spekülasyonların değil, araştırma alanını daraltıp çözüme aday olabilecek belli bir kimyasal maddenin yapısını bulmakla sınırlayan bir dizi deneyin sonucu olarak ortaya çıktı.

Biyologların, DNA'yı genetik madde olarak kabul etmelerine giden yolun, uzun, zengin ve iyi belgelenmiş bir tarihi vardır.[15] Ancak pek çok popüler yayında bu tarih, Avery, MacLeod ve McCarthy'nin DNA'nın (en azından bakteride) biyolojik özgüllüğün taşıyıcısı olduğunu doğrudan deney aracılığıyla göstermiş olduklarını dile getiren makaleyle başlar.[16] Bugün klasikler arasında sayılan bu makale, Schrödinger'in kitabıyla aynı yılda ya-

14. Schrödinger, E. (1944), s. 61.

15. Bu tarihin en iyi sunumlarından biri (ve hiç şüphesiz en kapsamlı belgelenmiş tartışması) için bkz. Olby, R. (1974).

16. Avery, O. T. ve MacLeod, C. M. ve McCarty, M. (1944).

yımlanmıştır. Yazarlar bu makalede, DNA'nın "sadece yapısal açıdan önemli olmadığını, pnömokok hücrelerinin biyokimyasal etkinliklerinin ve karakteristik özelliklerinin belirlenmesinde işlevsel olarak da etkin bir rol oynadığını"[17] öne süren güçlü kanıtlar sunmuşlardı. Ancak herkes hemen ikna olmamış, hatta birçok biyolog ancak Hershey ve Chase'in 1952'deki hemen hemen aynı derecede ünlü "blender deneyi"nden sonra genetik maddenin DNA'dan oluştuğu görüşünü kabul etmeye yanaşmıştır.[18]

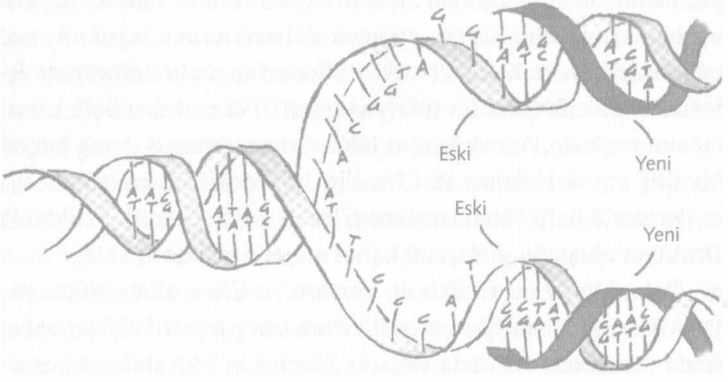
Daha bir yıl geçmeden de Watson ve Crick altını bulmuştu. DNA'nın yapısına ilişkin modellerinin son parçası 1953'ün baharında yerine oturduğunda Watson, Crick için "duyabilecek mesafede olan herkese yaşamın sırrını bulduğumuzu söylemek için kanatlanıp Eagle'a uçtu" der.[19] Bu coşkuyu anlamak hiç de zor değil. Bu yapı, sadece genin şaşırtıcı kendini replike etme kapasitesini anlaşılır kılan –çarpıcı basitlikte– bir mekanizma sunmakla kalmıyor, aynı zamanda genin istikrarına, kuşaklar boyunca kopyalanışındaki açıkça mucizevi aslına sadakate de (aynı basitlikte) bir açıklama getiriyordu. Görünüşe göre, tamamlayıcı baz eşleşmesi bir çırpıda hem replikasyon hem de korunum işini yerine getirebiliyordu. (Şekil 1)

Eğer DNA'nın (genel olarak kabul edildiği gibi) doğası gereği istikrarlı bir molekül olduğu ve tamamlayıcı baz eşleşmesinin de hatasız bir şekilde sürdüğü varsayılacak olursa başka hiçbir şeye gerek kalmayacaktı. Watson ve Crick'in başarılarının bir anlamda, geriye dönük olarak, Schrödinger'in eski spekülasyonlarını doğruladığı bile söylenebilir. Şimdi ortaya çıkmış olan basit tablo çerçevesinde, Schrödinger'in genin (ve belki de bütün kromozomun) yapısı için önermiş olduğu aperiyodik bir kristal ya da katı bir cisim tanımı, en azından dönüp geriye bakıldığın-

17. *A.g.y.*, s. 155.

18. Hershey, A. D. ve Chase, M. (1952). Bu deney, adını, virüsleri konak bakterilerden ayırmak için kullanılmış olan Waring marka blender'dan almıştır.

19. Watson, J. D. (1968), s. 197.



Şekil 1: DNA'nın kendini replike edişi. DNA'nın yarı-korunumlu (semi-conservative) replikasyonunun basitleştirilmiş görünümü. Orijinal molekülün her bir şeridi, yeni bir tamamlayıcı DNA molekülünün sentezi için kalıp görevi görür. Süreç, tamamlayıcı baz eşleşmesinin kurallarına uygun olarak yürür: Adenin (A) timin (T) ile, guanin (G) sitozin (C) ile eşleşir. Böylece bir DNA şeridinden, hem birbiriyle hem de ana molekülle özdeş iki DNA şeridi elde edilir. (Çizim: Nick Thorkelson)

da, bir kehanet havasına bürünmüştü.

Watson ve Crick'in başarısı yirminci yüzyıl biyolojisinin tarih kayıtlarında rakipsiz yerini almıştır ve buluşlarının beraberinde getirdiği o olağandışı tatmin duygusunu kavramak için bu noktada bir an durmak yerinde olacaktır. Ölümsüzlüğünün sırrını bizzat yapısında taşıyan ve kendini replike eden (self-replicating) bir varlık olarak gen kavramı, yirminci yüzyılın başından itibaren genetiğin temel taşlarından biri olagelmiş ancak o ana dek hiç kimse bu varlığın ne tür bir maddeden yapılmış olabileceğini söyleyememişti. Ama nihayet, elli yılı aşkın bir süreden sonra –kromozomların temel bileşenlerinden biri olduğu halihazırda bilinen– gerçek bir kimyasal maddenin gerekli tanımlayıcı özelliklere sahip olduğu gösterilmişti. Daha DNA molekülündeki nükleotit sekansının protein molekülündeki amino asit sekansına tercümesini açıklayan bir mekanizmanın geliştirilmesine

kalmadan, genetiğin maddi temelinin nihayet atılmış olduğuna duyulan güven yaygınlık kazanmıştı bile.

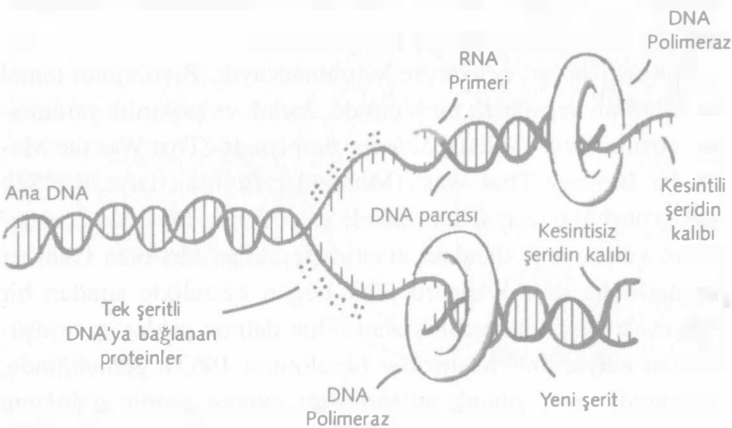
Sonraki on yıl neredeyse kahramancaydı. Biyolojinin temel sorunlarının hepsi hızlı bir biçimde, zorluk ve şaşkınlık yaratmadan çözülmüştü. 1968'de, *Science* dergisinde "That Was the Molecular Biology That Was" (Moleküler Biyoloji Diye Bir Şey Vardı) başlığını taşıyan bir makale yayımlandı. Makalede, bu heyecan verici yeni alandaki araştırmacılardan biri olan Gunther Stent, "daha dün avangard iken bugün kesinlikle sıradan bir araştırma işi" haline gelmiş olan bilim dalının yaklaşan düşüşünü ilan ediyordu.[20] Moleküler biyolojinin 1963'e gelindiğinde, "akademik evre" olarak adlandırdığı evreye girmiş olduğunu söyleyen Stent şöyle diyordu: "Kalıtım alanındaki araştırmalarında hâlâ paradokslarla karşılaşabilme umudu çoktan söndü; artık yapılması gereken tek şey ayrıntıları rötüşlamak."[21]

AYRINTILARI RÖTÜŞLAMAK

Bilim tarihi ironilerle doludur ve Watson ve Crick'in olağanüstü çabalarının ardından ortaya çıkan beklenmedik gelişmeler de bu konuda bir istisna teşkil etmez. Bugün herkesin bildiği gibi, Stent olabilecek en büyük yanılgıya düşmüştü. Moleküler biyolojinin 1968'den sonraki seyrinin düşüşle en ufak bir ilgisi olmamıştır. Bundan sadece iki yıl sonra, DNA moleküllerini tanıyıp belirli bölgelerden kesebilen bir DNA restriksiyon enziminin yalıtılmasıyla, yeni ve hatta bazı açılardan daha üretken bir döneme girildi. DNA restriksiyon enzimleri, yeni ve muazzam ufuklar açan ve böylelikle de pek çok sürprize neden olan son derece etkili rekombinant DNA tekniklerinin temelini oluşturur.

Bu sürprizlerden biri, Weismann'ın daha başlarda ortaya at-

20. Stent, G. (1968), s. 390. 21. *A.g.y.*, s. 394.



Şekil 2: Replikasyon sırasında proteinlerin Işbirliği. DNA'nın replikasyonu, çok sayıda farklı proteinin işbirliğini gerektirir: (1) Ana molekülün iki şeridi DNA helikazların yardımıyla çözülür. (2) Tek şeritli DNA'ya bağlanan proteinler, çözülmüş şeritlere yapışarak bunların tekrar birleşmesini önler. (3) Şeritler, kesintili ve kesintisiz DNA şeritlerinin uzamasını katalize eden DNA polimerazın kolayca bağlanacağı bir konum alır. (4) Kesintisiz şeritteki DNA polimeraz sürekli bir biçimde iş görebilirken, kesintili DNA şeridinde, sentezi kolaylaştırmak için RNA primerinin tekrar tekrar işe karışması gerekir. Primozom olarak adlandırılan gruba dahil polipeptitlerden biri olan DNA primazı, primerin oluşumuna yardımcı olur. (5) Her yeni parça, DNA ligazın katalize ettiği bir tepkimeyle kesintili DNA şeridinin tamamlanmış bölümüne eklenir. (Nick Thorkelson)

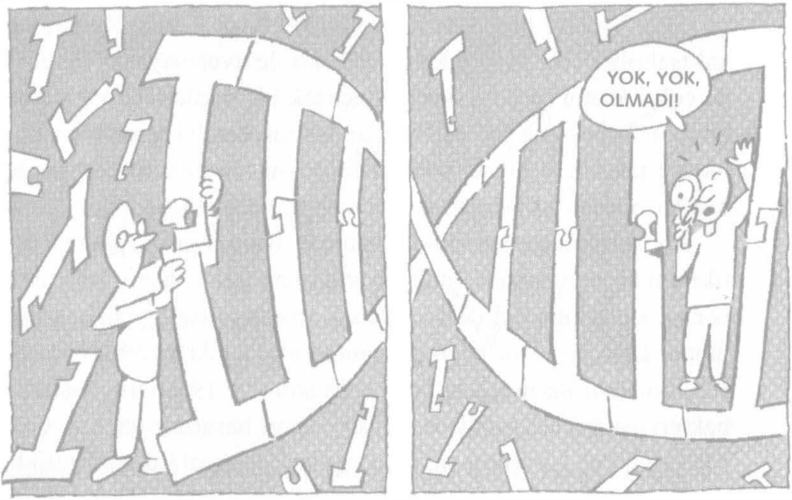
mış olduğu genetik istikrarın kaynağına ilişkin soruyla doğrudan bağlantılıdır. Gerçekten de DNA canlı hücrelerde neredeyse mucizevi bir aslına sadakatle kopyalanır. Ancak beklenenin aksine, DNA'nın yapısı bu büyük sadakatin açıklanmasında sadece başlangıç noktasını oluşturur. Aslına bakılırsa DNA kendi başına kaldığında kendisini kopyalayamaz bile: DNA'nın replikasyonu, sürecin devamı için gerekli enzimler yoksa ilerleyemez. (Şekil 2) Ayrıca DNA, doğası gereği istikrarlı da değildir: Bütünlüğü, kopyalama hatalarını, kendiliğinden oluşabilecek kırılmaları ya da replikasyon süreci esnasında meydana gelebilecek diğer hasarları önleyen veya tamir eden proteinlerden oluşmuş bir zırh

tarafından korunur. Replikasyon işlemi, bu özenli izleme, tashih ve tamir sistemi olmaksızın da yürüyebilirdi – ama özensiz ve kalıtsal olguların gözlemlenen istikrarı ile uyuşmayacak derecede çok hatanın birikmesine yol açacak bir şekilde. Günümüzde böyle bir durumda her yüz bazdan birinin hatalı olarak kopyalanacağı tahmin ediliyor, halbuki bu tamir sisteminin yardımıyla hataların oranı kabaca 10 milyarda bire düşmektedir. (Şekil 3)[22]

Ancak tarihsel gerçekler açısından bakıldığında, genetik istikrarın korunnmasında hücrenin rol oynadığına ilişkin belirtiler, her ne kadar pek ilgi çekmeyi başaramamış olsalar da, "rekombinant DNA devrimi"nden çok önce ortaya çıkmaya başlamıştı. Bu konudaki ilk ipuçları, 1950'lerin sonu ve 1960'ların başında, bakteri ve bakteriyofajlardaki radyasyon hasarları üzerine Oak Ridge Ulusal Laboratuvarı'nda yapılan çalışmalardan, özellikle de belli hasar türlerinin kendiliğinden geriye dönebildiğinin keşfedilmesinden kaynaklanmıştır. Bu araştırmalarda yer alan Bernard Strauss şöyle yazmaktadır: "Geni oluşturan maddenin hücre metabolizmasına sürekli olarak mesafeli durmadığının keşfedilmesi, 1950'ler ve 1960'larda büyük bir sürpriz olmuştu."[23] Fakat moleküler biyologlar topluluğunun büyük bir bölümü bu yeni buluşları algılamakta oldukça yavaş, bunların ne gibi sonuçlar doğuracağını anlamakta ise daha da yavaş davranmıştır.

Rockefeller Enstitüsü'nden Rollin Hotchkiss bu geniş topluluğun önde gelen üyelerinden biri olmakla birlikte istisnai sayılabilecek bir kişilikti. Daha 1968'de bile şöyle yazıyordu: "Yeni yeni sona ermiş olan on yıllık dönemin DNA'sına, nispeten değişmez ve istikrarlı bir doğrusal enformasyon haznesine veda ediyoruz. Bu hazne, ikna edici hikâyelere, bu hikâyelerin tek boyutluluğu şıklığa varan yeni biçimlerine defalarca konu olmuş ve 'iyi tanınmıştır' (yani bahsi çok geçmiştir). Ancak DNA'nın

22. Örneğin bkz. Radman, M. (1988).
23. Strauss, B. (1995), s. 1511.



Şekil 3: Tamir mekanizmaları. Replikasyonun aslına sadakatinin sağlanmasında görev alan, nükleotitlerin seçimi, tashih, hatalı eşleme ve kesimli tamir mekanizmalarını anlatan bir karikatür. (Nick Thorkelson)

büyüdüğü, direktifler verdiği, açıldığı, kapandığı, ekseni etrafında büküldüğü ve geriye doğru büküldüğü gerçeğiyle yüzleşmenin zamanı gelmiştir. Ne kadar olağanüstü bir iletişimci olduğunu, metabolik açıdan atıl ve mesafeli değil, tersine etkin olarak desteklenen bir statüko içinde korunan ve hassas bir biçimde dengelenen bir madde olduğunu yavaş yavaş fark ediyoruz."[24]

Öte yandan daha tipik bir yanıt, moleküler biyolojinin kahramanlıklar döneminin en önemli şahsiyetlerinden biri olan Franklin Stahl'dan gelmiştir. Kendisi de bu alandaki ilk çalışmalara katılmış olan Errol Friedberg, DNA tamir mekanizmalarının keşfinin tarihi üzerine yazmış olduğu yeni bir eserde "kendisine

24. Hotchkiss, R. (1968), s. 857.



gen/DNA tamiri kavramının neden bu kadar geç ortaya çıktığı sorusunu yönelttiği" zaman Stahl'in verdiği cevabı aktarır: "Sanırım genetikçiler arasında (muhtemelen dile getirilmeyen ama neredeyse tapınmaya varan) yaygın inanç yüzünden. Buna göre *genler* o kadar değerliydi ki, (*bir şekilde*) –belki de sarıp sarmalanarak– biyokimyasal tacizlerden korunmaları gerekiyordu. *Genler*'in istikrarının dinamik nitelikte olması hem tacizlerden hem de bunları geri çevirmeye yönelik sakarca (yani enzimsel) çabalardan oluşan bir karmaşaya maruz kalması gibi bir olasılık düşünülemez bir şeydi."[25]

Daha sonra kendisiyle yazıştığımda Stahl, tamir konusunda radyasyon biyolojisi alanında yapılmış daha eski tarihli araştır-

25. Friedberg, E.'ye mektup, 21 Şubat 1995. Aktaran Friedberg, E. (1997), s. 17.

maların çoğunun dikkate alınmamış olduğunu kabul etti.[26] Ancak bunun nedeni olarak, istikrarın genin doğasında bulunan bir özellik olduğu şeklindeki yaygın görüşün yanı sıra iki etkene daha değindi: Bunlardan ilki söz konusu bilimsel alana ilişkin ("araştırmacılar genetik konusunda genellikle pek duyarlı değil gibiydiler") ikincisi ise politik nitelikteydi (radyasyon biyolojisi, Atom Enerjisi Komisyonu'ndan mali destek gördüğü için "bir miktar şüpheyle karşılanıyordu"). Ancak Evelyn Witkin ve Miroslav Radman'ın rekombinasyon ile tamirin ilişkili olduğuna işaret eden (aşağıda ele alacağımız) çalışmalarından sonradır ki "tamir konusunda yapılan çalışmaları silip atmak imkânsız hale gelmişti." "Şimdi, eskiden genetikçilere ait olan alanlardan salt rekombinasyon değil, mutagenez de tamir tayfasının işgaline uğramıştı. Aradaki duvarlar çatlatılmak ne kelime, yerle bir edilmişti."[27]

Son on beş yıldır, DNA tamiri alanında gerçek anlamda bir patlama yaşanmaktadır. 1994'te "Science" dergisi "Yılın Molekülü" ödülünü, gayet haklı olarak, enzimsel tamir mekanizmasına verdi. Hasar görmüş veya hatalı kopyalanmış DNA'nın geçtiği tashih, redaksiyon ve tamir süreçlerinde rol oynadıkları bilinen mekanizmaların, maharetleriyle, karmaşıklıklarıyla ve belki de özellikle evrim anlayışımızda yol açtıkları sonuçlarla bizi şaşırtmaması mümkün değildir. Ancak tam anlamıyla anlaşılmış olmaktan henüz çok uzaklar ve uç konumdaki her araştırmanın ortak kaderi olan ateşli tartışmaların konusu durumundalar. Bu nedenlerden ötürü burada sunacağım taslak, kaçınılmaz olarak hem teknik nitelikte hem de geçicidir.

Replikasyonun aslına sadık bir biçimde sürebilmesi göründüğü kadarıyla üç farklı süreç tarafından sağlanır. Bunların ilki, ta-

26. Frank Stahl'dan E. F. Keller'e e-posta, 1 Eylül 1997.
27. İnsanların şaşırıp şaşırmadığı sorusunu Stahl şöyle cevapladı: "Sanırım ben olayın farkına yavaş yavaş vardım, bu da şaşırma hissine fırsat tanımadı."

mamlayıcı bağlanma için doğru nükleotidin seçilmesini sağlar. İkincisi, en son eklenmiş nükleotidi kontrol eder ve eğer tamamlayıcılık testinden geçemezse hemen devreden çıkarır. Üçüncüsüyse ancak yeni bir şerit sentezlendikten sonra harekete geçer ve ilk iki hata önleme mekanizmasına rağmen meydana gelmiş yanlış eşleşmeleri tamir eder. İlk kez ışığın yol açtığı tepkime üzerine yapılan ilk çalışmalarda gözlemlenen dördüncü tamir mekanizması ise çevrenin (örneğin morötesi ışınların) yarattığı hasarlara tepki olarak daha sonraki bir aşamada devreye girer. Eğer hasar tek bir şeritle sınırlıysa, kesip atma yoluyla tamir eden bu mekanizmalar, hasar görmüş bölümü kesip atarak bu bölümün zarar görmemiş şeritten yeniden kopyalanmasına olanak tanır ve böylece de hasarı düşük bir hata olasılığıyla giderebilir. (Şekil 3)[28]

Dolayısıyla genin yapısının istikrarı, bir başlangıç noktası olarak değil, bir son ürün olarak –DNA molekülünün hem istikrarını hem de replikasyondaki sadakatini düzenleyen ve garanti eden karmaşık metabolik şebekeler şeklinde örgütlenmiş çok sayıda enzimin katılımını gerektiren, titizlikle düzenlenmiş çok yönlü dinamik bir sürecin sonucu olarak– karşımıza çıkar.[29] Merhum Robert Haynes'ın da yazdığı gibi, "Artık genlerin istikrarı, DNA yapısının moleküler 'statik'inden çok biyokimyasal dinamiklere ilişkin bir sorun olarak görülüyor. Hücrenin genetik mekanizması, narin ve güvenilmez parçalardan oluşan oldukça güvenilir dinamik bir sistemin bilinen en çarpıcı örneğidir."[30]

28. Kromozomun tamamının bütünlüğünü garanti altına alan başka mekanizmalar da saptanmıştır; ancak bunlar burada tartışılmayacak.

29. Son dönemlerde başka tamir yolları oluşturacak şekilde örgütlenmiş diğer enzimlerin, transkripsiyonda, tercümede ve hatta protein yapısında meydana gelebilecek hataları izleme ve düzeltme işi ile uğraşıyor olabileceğine ilişkin kanıtlar ortaya çıkmakta ve bunlar olayları daha da karmaşık bir hale getirmektedir. Böylesi ek mekanizmaların biyolojik organizasyonda sağladığı istikrarın derecesi. salt genetik istikrarın çok ötesine geçecektir.

30. Haynes, R. (1988), s. 577.

GENETİK İSTİKRARIN SINIRLARI

Böylesine ayrıntılı ve özenli bir tashih ve tamir süreci bile mutlak bir genetik istikrar sağlayamaz; iyi ki de sağlayamaz. Eğer genler gerçekten ölümsüz olsaydı ve eğer replikasyonları mükemmel bir aslına sadakatle yürüseydi, yeni genetik yapıların evrimi hiçbir zaman mümkün olamazdı. Darwin'in açıkça görmüş olduğu gibi, değişim de yaşam için gerekli bir özelliktir. Bu da doğal olarak şu soruyu gündeme getirir: Ne kadar genetik istikrarsızlık (ya da mutasyona uğrayabilirlik) gereklidir? Evrimin gerçekleşme hızına uyabilmek için ne kadarına ihtiyaç vardır? Hatta, günümüzde yaşayan organizmalarda gözlemlenen, genetik istikrar ile mutasyona uğrayabilirlik arasındaki dengenin de evrimin ürünü olması mümkün müdür? Bir başka deyişle, seçim baskıları, tam da evrimleşme kapasitesi üzerine etki yaparak, değişime yol açan özel mekanizmaların evrimini sağlamış olabilir mi?

Doğal seçim yoluyla evrim, son derece ender rastlanan bir olaya, yararlı olduğu ortaya çıkan hataların oluşmasına bağlıdır. Ancak doğal hataların büyük bir bölümünün ya zararlı ya da nötr olduğu da bir gerçektir.[31] Dolayısıyla hücre ve organizmaların, daha da hassas bir replikasyonu garantileyen ve daha az hataya göz yuman mekanizmalar geliştirmeleri yaşamlarını sürdürebilmeleri açısından daha avantajlı olmaz mıydı?

Hakkında bilinenler göz önüne alındığında, genetik istikrarın nasıl artırılabileceğini tasavvur etmek hiç de zor değildir. Fakat tamir mekanizmaları ile ilgili araştırmaların en ilginç sonuçlarından biri, replikasyondaki aslına sadakatin artmasıyla sağlanan avantajın sabit olmayıp hem organizmaya hem de organizmanın içinde bulunduğu koşullara bağlı olduğunun fark edilmesi ol-

31. Bakterilerde, uyuma yönelik (*adaptive*) mutasyonların zararlılara oranı 1/100 000 olarak tahmin edilmektedir.

muştur. Genetik istikrarın, tashih ve tamir enzimlerine belirleyici bir şekilde bağımlı oluşu bize çok şaşırtıcı gelmiş olabilir; ancak daha da şaşırtıcı olan, replikasyon sürecinin devamını –dolayısıyla hücrenin yaşamını sürdürebilmesini– sağlamak uğruna sadakati feda eden "tamir" mekanizmalarının keşfedilmiş oluşudur. Bu mekanizmalar, hataları azaltmak şöyle dursun, nükleotit sekansında aktif olarak çeşitlemeler yaratırlar; dahası, nerede ve ne zaman işe karışacakları da genetik düzenlemeye tabi gibidir. Bu gibi bulgular göz önüne alındığında, Barbara McClintock'un 1983 Nobel ödül töreninde yaptığı konuşmada genomu "hücrenin, genoma ilişkin etkinlikleri izleyen, sık görülen hataları düzelten, beklenmedik ve ender görülen olayları fark ederek bunlara karşılık veren çok duyarlı bir organı" olarak tanımlaması zorlama gibi görünmekten çıkar.[32]

Hataya yatkın bir tamir mekanizmasının varlığının ilk belirtileri de morötesi ışınların bakterilerde yarattığı hasarlar konusundaki araştırmaların başlangıç aşamasında ortaya çıkmıştı ancak bunların da anlaşılıp kabul görmesi zaman aldı. Bu araştırmalardaki önemli isimlerden biri Evelyn Witkin idi. Witkin, 1967'de bu mekanizmasının etkinliği bastırılmış bir *E. coli* mutantı izole ettikten sonra –muhtemelen kendisi de genetik kontrole tabi– stres tarafından başlatılan (*stress-induced*) bir mutagenez mekanizması olduğunu öne sürdü. Kısa bir süre sonra da Maurice Fox, Massachussetts Teknoloji Enstitüsü'nde yaptığı bir ön deneyde, morötesi ışınlara maruz kalmış bakteri virüslerinde gözlenen (Weigle-reaktivasyonu olarak bilinen) reaktivasyonda rol oynadığı düşünülen ve Witkin'inkiyle yakından ilgili bir hataya yatkın tamir etkinliğinin, yeni bir proteinin sentezine bağlı olduğunu ortaya koydu. Bu gözlem, Fox'un genç Miroslav Radman'a, hataya yatkın tamir sürecinin başlatılmasında bir ya da

32. McClintock, B. (1983). Federoff, N. ve Botstein, D.'de (1992) tekrar basılmıştır.

daha çok sayıda özgül genin rol oynayabileceğini söylemesine neden olmuş, [33] bundan dört yıl sonra da Radman, hem buradaki hem de Witkin'in deneyindeki, morötesi ışınlarca başlatılan hataya yatkın (ya da hipermutajen) replikasyon biçimlerini tanımlamak için "SOS yanıtı" ifadesini ortaya atmıştır.[34]

Bir balıkçının oğlu olan Radman'a göre, SOS'in anlamı açıktır: "Açık denizde tehlike içindeki canlıların kurtarılması amacıyla gönderilen uluslararası tehlike sinyali."[35] Önerdiği ifade tutuldu ve günümüzde, hücreyi yok olmaktan kurtarmak için gösterilen son çabaları tanımlayan yaygın bir kullanım kazandı. Ancak bu konu hakkında yayımlanan ilk kitabında Radman biraz daha ihtiyatlıydı: "DNA'ya zarar veren muamelelere 'yanıt' olarak ortaya çıktığı için varsayım niteliğindeki bu tamir işlemini 'SOS tamiri' olarak adlandırıyoruz... SOS tamirinin gerçekleşebilmesi, özgül genetik öğelere, işlemi başlatan sinyale ve *de novo** protein sentezine ihtiyaç gösteriyor olmalıdır."[36] Cevap bekleyen sorular açıkça ortadaydı: İlk olarak, bu özgül gen ve proteinler nelerdi? İkincisi, nasıl devreye sokuluyorlardı? Ancak bu tür sorulara cevap vermek için gerekli araçlar elde olmayınca, sonraki gelişmeler bir yere varamamış ve kısa bir süre sonra Radınan'ın bile ilgisi başka sorunlara yönelmişti.

Çeyrek asır sonra, mutasyona uğrayabilirliğin düzenlenmesi, moleküler biyolojideki en heyecan verici konulardan biri haline

* Yeni baştan.

33. Leslie Barber'ın M. S. Fox ile yaptığı röportaj, 19 Kasım 1998. İlk deney hiçbir zaman yayımlanmamış olmasına rağmen Radman'ın laboratuvarında gerçekleştirilen gelişmiş bir versiyonu birkaç yıl sonra kayıtlara geçmiştir. (Defais, M., Caillet-Fauquet, P., Fox, M. S. ve Radman, M., 1976).

34. Bkz. Witkin, E. (1989), s. 32.

35. Aktaran Friedberg, E. (1997), s. 277.

36. Radman, M. (1974), s. 134. Ancak bugün bu ilk öneriyi daha radikal bir biçimde yorumlayan Radman, yaşamları tehdit altında bulunan bireysel hücrelerin mutasyona uğramasına izin vererek tehlikeye maruz popülasyondaki çeşitliliği ve uyum sağlayabilme kapasitesini artıran birtakım enzimlerin varolduğunu öne sürmektedir; bkz. Radman, M. (1999). s. 866.

gelmiş ve bugün kullanılan yeni analitik teknikler sayesinde bu düzenlemede rol alan biyokimyasal mekanizmanın pek çok yönü açığa çıkarilmıştır. Ancak olayı aydınlatma amacıyla atılan her adımla, ortaya çıkan detayların bolluğu yüzünden tablo daha da karmaşık bir hal almıştır. Hücrenin yanıt mekanizmalarına zaten bir sürü protein dahil edildiği yetmiyormuş gibi bir de her geçen ay yeni oyuncuların oyuna katıldığı haberleri gelmektedir.

Tüm bunların yanı sıra, tablo giderek daha karmaşık bir hal aldıkça, bundan çıkarılabilecek sonuçlar da daha radikal bir görünüm kazanmaya başlamıştır. Genetik istikrarın ve değişkenliğin (ya da mutasyona uğrayabilirliğinin) etkileri açısından birbirlerini bütünledikleri görüşünde radikal bir yan yoktur. Gelgelelim, artık istikrar ve mutasyona uğrayabilirliğin, kendilerini denetim altında tutan özgül mekanizmaların iki yüzünü oluşturdukları ortaya çıkmaktadır. Her ikisi de, anlaşılan aynı oranda, enzimsel süreçlerin insafına kalmış durumdadır. Dahası, istikrar ve mutasyona uğrayabilirliği kontrol altında tutan mekanizmaların hassas bir dengede olması bir yana, bizzat bu denge hücresel düzenlemeye tabidir ve hücrenin içinde bulunduğu ortama bağlı olarak değişim gösterir.

Bütün bunlar, DNA'yı ara sıra gerçekleşen rastlantısal hatalara maruz kalan, doğası gereği istikrarlı bir molekül olarak gören geleneksel anlayışa dünyalar kadar uzak olup, evrimi, doğal seçimin uygunluğun (*fitness*) artması sonucunu doğuran aşırı derecede nadir mutasyonlar üzerindeki etkisinin birikmesi olarak gören geleneksel anlayıştan da en az bu kadar uzaklaşılacağının işaretlerini vermektedir. En azından pek çok araştırınacıya göre, ortaya çıkan yeni tablo, genoma, varyasyon ve doğal seçim adımlarıyla ilerleyen evrimde tam anlamıyla edilgin bir rol veren yeni-Darwinci görüşten çok McClintock'un, genomu "çok duyarlı bir organ" olarak gören anlayışına uymaktadır.

Genetik istikrar ve mutasyona uğrayabilirliğin düzenlemesinin tüm canlı organizmaların ortak bir özelliği olduğu görüşü bu-

gün yaygın olarak kabul görmektedir. Bu olgu özellikle bakterilerde yoğun olarak incelenmiş ve mutasyon oranını artıran pek çok mekanizma kısmen de olsa anlaşılmıştır. Çoğu durumda mutasyon oranının artması, genetik istikrarın bütününün korunması için gerekli olan genlerdeki bir kusurla ilişkilidir. Bu tür genler bazen –mutasyon oranlarının sadece genin kusurlu olması durumunda artması nedeniyle bu ad bir parça yanıltıcı olsa da– *mutatör genler* olarak adlandırılır. Örneğin bir mutasyon, tashih ya da hata düzeltme için gerekli bir enzimin etkisini ortadan kaldırabilir ya da azaltabilir; yeni sentezlenen DNA şeritlerinin eskilerinden (örneğin eski şeridin metilasyonu yoluyla) ayırt edilmesi sürecine müdahale edebilir veya kesip atarak tamir işine katılan bir enzimi ortadan kaldırabilir ya da iş göremez hale getirebilir. Öte yandan mutasyon, hata üreten SOS sisteminin etkinliğini normal koşullar altında –yani (stres kaynaklı) büyük bir hasarın olmadığı durumlarda– bastırmakta olan düzenleyici mekanizmayı devre dışı bırakarak da mutasyon oranlarının artmasına yol açabilir.

Ancak şunu vurgulamak gerekir ki, mutasyona uğramamış (ya da yabanıl) SOS sistemi, ciddi bir stres nedeniyle harekete geçtiğinde mutasyon oranlarını artırmaya başlar.[37] Düzenleyici sistemi bozan mutasyonlara uğramamış bakteri kültürlerinde (yani yabani kültürlerde) SOS sistemi ancak (örneğin tek şeritli DNA'nın ortamdaki sürekli varlığı veya replikasyon sürecinde kesintilerin oluşması sonucunda ortaya çıkan) belli sinyaller aracılığıyla faaliyete geçirilir. Bu tür sinyaller de, hasar görmüş bölgelerin atlanmasını (*by-pass*), doldurulmasını ya da (rekombinasyon yoluyla) yakındaki DNA'nın benzer bir bölgesiyle değiştirilmesini sağlayan birçok mekanizmayı devreye sokar. Bunlar

37. Gerçekten de, SOS sisteminin temel yapıtaşlarından yoksun olan bakteri mutantları, morötesi ışığa maruz kaldıklarında mutasyon oluşumunda beklenen artışı gösteremezler.

eşzamanlı olarak, bazı normal tashih işlevlerinin faaliyetinin durmasına da yol açar ve dolayısıyla çok sayıda hatanın birikmesi durumunda bile replikasyonun devam etmesini sağlar. Replikasyon tamamlandığındaysa SOS sistemi normal bastırılmış haline geri dönerken, tashih ve hata düzeltme mekanizmaları da alışılmış gözetim işlerini kaldıkları yerden sürdürürler.

Bu SOS işlevlerinin birçoğu –replikasyonun devam etmesini mümkün kılmak anlamında– şu ya da bu tamir mekanizmasıyla doğrudan ilişkilidir. Ancak Radman ve mesai arkadaşları şimdi SOS sisteminin görünür herhangi bir tamir işlevi üstlenmeden, sanki çeşitlilik olsun diye çeşitlilik yaratmak amacıyla da faaliyet gösterdiğini ileri sürmektedir.[38] Radman haklı olabilir belki, ama böylesi bir düşünce evrim açısından bir anlam taşır mı?

EVRİLEBİLİRLİĞİN EVRİMİ – MOLEKÜLER BİYOLOJİNİN YENİ-DARWİNİZME MEYDAN OKUMASI

Genetik istikrarı sağlayan mekanizmaların evrimin ürünü olduğu artık biliniyor. Ancak doğal koşullarda yaşayan bakterilerde, bu mekanizmalardan en azından birkaçının faaliyet dışı kalmış olduğu şaşırtıcı sayıda mutasyona rastlanmıştır. Bu mutantların varlıklarını sürdürme nedeni nedir? Populasyonun bütününe seçilme açısından herhangi bir avantaj sağlıyor olabilirler mi? İçinde kimi mutatör genlerin varolmakta direnmesi populasyonun uyum yetisini artırıyor olabilir mi?

Göründüğü kadarıyla durum gerçekten de böyle. Değişken ortamlarda yaşayan bakteri popülasyonlarına ilişkin yeni matematiksel modeller, böyle koşullar altında, seçimin bazı mutatör alellerin sabitlenişi desteklediğini, dahası, bunların varlığının

38. Taddei, F., Vulic, M., Radman, M., ve Matić, I. (1997).

evrimin hızını artırdığını doğrulamaktadır.[39] Son zamanlarda bakteri evrimi üzerine yapılan laboratuvar çalışmalarının sonuçları da[40] organizmaların kendi "evrilebilirlik"lerini sağlayan mekanizmalar geliştirmiş oldukları görüşünü desteklemektedir.[41]

Ancak mutatör genler oluşturucudur – yani herhangi bir kışkırtma olmadığı durumlarda dahi mutasyon oranlarının artmasına neden olurlar. Dolayısıyla, zaman içerisinde populasyonun uyum yetisini artırabilir, ancak SOS sistemi gibi harekete geçirilebilir (*inducible*) sistemlerin aksine, uyum konusunda bireysel organizmalara belirgin bir avantaj sağlamazlar.[42] Hızlı bir değişim yaratan birbirinden oldukça farklı bu iki mekanizma arasında bir bağlantı olabilir mi? Böyle bir bağlantının varlığına inanan Radman şöyle yazar: "Mutagenez, DNA replikasyon ve tamir süreçlerindeki yetersizliklerin kaçınılmaz bir sonucu olarak görülegelmiştir. Fakat çeşitlilik yaşamın sürdürülmesinde temel bir öneme sahipse ve mutagenez de bu çeşitliliğin yaratılması için gerekliyse, o zaman mutagenez evrim süreci boyunca özellikle seçilmiş olabilir."[43] Bu görüşü desteklemek amacıyla da yakın zamanda SOS sisteminde pek çok enzimin tanımlanmış olmasına değinir. Radman'ın deyimiyle bu tür 'mutazlar' "mutasyonlar yaratmak için vardır."[44] Ayrıca harekete geçirilebilir olduklarından gerek populasyonun gerekse organizmanın çevreden gelen beklenmedik zorluklarla başa çıkabilmek için sahip

39. Taddei, F., Radman, M., Maynard Smith, J., Toupance, B., Gouyon, P. H. ve Godell, B. (1997).

40. Sniegowski, P. D., vd. (1997).

41. Radman, M., Matić, I. ve Taddei, I. (1999).

42. Ancak organizma ile populasyon arasındaki ayrım, bu tür harekete geçirilebilir –ya da geçici (*transient*)– mutagenezin organizmayı değiştirmek şeklinde bir etki göstermesi yüzünden bulanıklaşmaktadır. Dolayısıyla burada da bu tür mekanizmaların evrimi, ya belli bir genomdaki genler populasyonu düzeyinde ya da organizmalar populasyonu düzeyinde işleyen bir tür grup seçiminin işin içine katılmasını gerekli kılmaktadır.

43. Radman, M. (1999), s. 866. 44. *A.g.y.*

oldukları kaynakları artırdıkları idda edilebilir. Kısa bir süre önce gerçekleşen "Biyolojik Evrimde Moleküler Stratejiler" adlı konferansın düzenleyicilerinden birinin de belirttiği gibi "Rastlantı, hazırlıklı genomu kayırır."[45]

Bizzat evrilebilme mekanizmalarının evrim geçirmiş olabileceği görüşü yeni-Darwinci kuram için ciddi bir kışkırtma niteliğindedir; çünkü organizmaların, evrimin edilgen hammaddesini oluşturmakla kalmayıp değişim güçlerini kendi içlerinde barındırdıkları şeklinde zındıkça bir düşünceyi ima etmekte, kendi evrim süreçleri sırasında bir tür etken güç/faillik (*agency*) ile donanmış olduklarını öne sürmektedir. Ayrıca seçimin, genden, hatta bireysel organizmadan bile daha yüksek düzeylerde faaliyet gösterdiğini de vurgular gibidir. James Shapiro'nun da belirttiği gibi, "Moleküler alanda edinilen bu bilgiler, genomların organizasyonu ve yeniden organizasyonuna ilişkin yeni kavramların oluşumuna yol açarak evrim hakkındaki kuramsal yaklaşımlara yeni olanaklar sunar. Bugün kendimizi rastlantısal (yani kör) genetik çeşitlemeye ve kademeli fenotipik değişime dayanan yavaş bir süreci incelemekle sınırlamak yerine, genomun, biyolojik geri besleme (*feedback*) şebekeleri tarafından yönlendirilen hızlı yeniden yapılanışını ele alan gerçekçi moleküler yaklaşımlara başvurmak gibi bir seçeneğimiz var."[46]

Tıpkı Radman gibi Shapiro da bakterileri incelemektedir. Ancak organizmaların kendi değişim mekanizmalarını evrim yoluyla geliştirmiş oldukları fikri, bu alanın ötesine geçmiştir ve çok çeşitli uzmanlık dallarında çalışan biyologlardan giderek artan oranda destek görmektedir. Bildiğim kadarıyla "evrilebilirliğin evrimi" ifadesini ilk kez Richard Dawkins "yapay yaşam" üzerine yazdığı bir makalenin başlığı olarak kullanmıştı.[47] Dawkins şöyle yazıyordu: "'Evrilebilirliğin Evrimi' gibi bir başlığın,

45. Caporale, L. H. (1999). 46. Shapiro, J. A. (1999), s. 32.
47. Dawkins, R. (1988).

benim gibi safkan, radikal bir yeni-Darwinci için lanetli bir ifade olması beklenirdi. Böyle olmamasının bir nedeni, bilgisayarda yapay yaşam modelleri yaratma ve kullanmanın beni farklı düşünmeye yöneltmiş olmasıdır."[48] Dawkins'i "bir tür üst düzey seçim, yaşamın sürdürülebilmesine değil, evrilebilirliğe yönelik bir seçim"i varsaymaya yönelten şey, bu tür bilgisayar simulasyonlarıyla uğraşması olmuştur.[49] Ancak diğer araştırmacıların pek çoğu bu görüşe, hem kendilerinin hem de meslektaşlarının deneysel gözlemlerini anlamlandırma çabaları sonucunda varmışlardır. Bu durum özellikle, hücresel ve gelişime ilişkin sistemlerin hem korunumu hem de dönüşümünün evrimin her alanında görüldüğünü belgeleyen ve biriktikçe biriken verilere bir tutarlılık kazandırmaya çalışan giderek artan sayıda gelişim ve evrim biyoloğu için geçerlidir.

Bu geniş topluluklar tarafından kullanıldığı şekliyle *evrilebilirlik* terimi, seçimin etkisine açık her türlü kalıtsal fenotipik varyasyon üretme kapasitesi anlamına gelir. Bu özellik, tek tek mutatör genlere ya da daha üst düzey genetik veya epigenetik şebekelere bağlı olabilir. Evrilebilirlik kavramının anlamının bu şekilde genişletilmesi, gelişim sistemlerinin evrimine ışık tutabilmesi nedeniyle özel bir çekicilik kazanmaktadır. Bu noktaya ilk parmak basan muhtemelen Per Alberch olmuştur.[50] Ancak karmaşık organizmaların evriminde evrilebilirliğin rolüne ilişkin şimdiye kadarki en kapsamlı tez muhtemelen John Gerhart ve Marc Kirschner tarafından sunulmuştur. 1997'de yayımlanan *Cells, Embryos, and Evolution* (Hücreler, Embriyonlar ve Evrim) adlı kitaplarında yazdıkları gibi: "[Genetik tarihi] boyunca organizma, genlerindeki tesadüfi değişimi, seçimin etkisine açık fenotipik varyasyona tercüme eden bir kara kutu olarak kalmıştır. Bu kara kutu, şimdi modern biyoloji tarafından hızla açılıyor. Kutunun içinde de genotip ile fenotip arasındaki bağlantıların,

48. *A.g.y.*, s. 201. 49. *A.g.y.*, s. 218. 50. Alberch, P. (1991).

kendisiyle işbirliği yapmaları için, evrim tarafından büyük bir hünerle kurulmuş olduğunu görüyoruz."[51]

Bu yazarların özel ilgisi, çok hücreli (*metazoan*) organizmaların evriminde Kambriyen çağında bir patlama şeklinde ortaya çıkan çeşitliliğe ve buna eşlik eden, genetik, hücresel ve gelişime ilişkin temel süreçlerin büyük çaplı korunumuna yöneliktir. Böylesi bir çeşitliliğin ve muhafazanın karşılıklı bağımlılığı üzerine yaptıkları araştırmalardan şu temel sonucu çıkarmaktadırlar: "Kambriyen öncesi çağdan başlayarak çok hücrelilerin yapısındaki büyük ve ani değişikliklere baktığımızda, bunların birbiri ardına ortaya çıkan yeni yeni evrilebilirlik özellikleriyle bağlantısı varmış gibi bir görüntüyle karşılaşırız; sanki evrilebilmenin kendisi evrim geçirmiştir" – sanki evrimdeki büyük geçişler, giderek daha incelikli itici güçlerin elde edilmesine bağlı olmuştur.[52]

YAŞAM NEDİR?

Tüm bu bulgular, genetik, gelişim ve evrim hakkındaki düşüncelerimizi nasıl etkiler? Söylemeye bile gerek yok, bunların olası sonuçlarının hepsi henüz ortaya dökülmemiştir; ancak az çok emin olarak çıkarabileceğimiz en az iki ders vardır: Bunların ilki genetik istikrarın doğasına, ikincisiyse genetik dönüşümün dinamiklerine ve dolayısıyla da evrimsel değişime ilişkindir. Ayrı ayrı ele alındığında bunların her biri yirminci yüzyılın başlangıcındaki temel beklentilerden birinin tersyüz oluşuna işaret ederken, birlikte ele alınmaları durumunda, genetik, gelişim ve evrimi birbirine bağlayan ilişkilere bakış açımızda kökten bir değişimin söz konusu olduğunu düşünebiliriz. İlk olarak istikrar sorununu ele alalım.

51. Gerhart, J. ve Kirschner, M. (1997), s. 613.
52. Kirschner, M. ve Gerhart, J. (1998), s. 8427.

Şu an gelmiş bulunduğumuz aşamada, biyolojik organizasyonun kuşaklar boyu sahip olduğu istikrarın, tanecik niteliğindeki genlerin moleküler yapısı tarafından yeterli bir biçimde açıklanabileceğine beslenen umudu yitirmiş bulunuyoruz. Bizzat genetik istikrarın, biyolojik organizasyonun bir sonucu olduğunu öğrendik; bu istikrar her ne kadar doğal seçim için bir önkoşul olsa da bu istikrarı garantiye alan mekanizmalar evrimin getirdiği birer kazanımdır. Ayrıca bu mekanizmalar statik değil dinamiktir ve işlerini nasıl yaptıklarının açıklaması, genetik enformasyonun hem ürünü hem de koruyucusu olan hücresel dinamiklerin karmaşık sistemlerinde aranmalıdır.

Bu tür bir açıklama nasıl bir şey olabilir? Tarihin ironilerinden biri, bu konuda bize ipucunu verenin, Schrödinger'i yanlış yola sürükleyen modeli ortaya atan kişi olmasıdır. 1949'da Paris'te genetik sürekliliğin mekanizmaları üzerine yapılan bir toplantıda –gen yapısının kuantum mekaniği temelli modelinin başarısız olmasından çok sonra– Max Delbrück, biyolojik istikrarın sağlanmasına ilişkin oldukça farklı bir modelin ana hatlarını sundu. Delbrück'e göre karşılıklı olarak birbiriyle etkileşen ve birbirini engelleyen bir kimyasal tepkimeler sistemi, istikrarlı bir değil, birden çok sabit duruma (*steady state*) yol açabilir.[53] Böyle bir mekanizma söz konusu olduğunda istikrar, bireysel taneciklerin değişmezliğine değil, etkileşimlerinin dinamiklerine dayanır sadece. Delbrück bu yeni modeli, sitoplazmik genlerin varlığını savunan görüşlere açık bir alternatif olarak, yani genel anlamda genetik istikrarı değil, hücresel kalıtımın belli türlerinin istikrarını genetik olmayan bir yoldan açıklamak amacıyla ortaya atmıştı.[54] Gerçekten de daha sonra bu modelin esas görevi, metabolik düzenleyici şebekelerin istikrarlı sabit durumları üze-

53. Delbrück, M. (1949).
54. Hücresel kalıtımın istikrarı hakkında daha fazla bilgi için bkz. 3. Bölüm, n. 32.

rine yapılan araştırmalara ilham kaynağı olmak olmuştur. Ancak bu model, kalıtımın genel anlamda biyolojik düzenlemenin bir tezahürü –David Nanney'in ifadesiyle "homeostazinin bir türü"– olarak görüldüğü Weismann öncesi geleneğe geri dönüş olarak da değerlendirilebilir (kimilerinin yapmış olduğu gibi).[55]

Ancak homeostazinin (ya da kendini idame ettirmenin), hikâyenin sadece bir bölümü olduğu ortaya çıkmıştır. Stres dönemlerinde gözlenen hızla değişim yaratma kapasitesi, Delbrück'ün sabit durumlar modelinde önerdiğinden çok daha dinamik bir organizasyon tarzına işaret eder. Buna rağmen, bu basit model bize doğru yönü, belki de özellikle Schrödinger'in "Yaşam nedir?" sorusunun yanıtını arayabileceğimiz yönü gösterebilir. Tarihsel olarak biyologlar, bu sorunun cevabına ilişkin olarak iki kampa bölünmüşlürdir. Weismann'ın yaşadığı yüzyıl boyunca hâkim olan gelenek, yaşamın tanımlayıcı özelliğinin organizasyonu olduğunu öne sürmüştü. Ancak daha sonra, yaşamı, genler ve onların replikasyonu temelinde tanımlamaya yönelen farklı bir gelenek hâkimiyet kazanmaya başladı. Yine de küçük bir azınlık, yaşamın özünü kendini idame ettiren (veya otokatalitik) metabolik sistemlerde arama geleneğini sürdürmüştür.

Bu bölünme belki de en açık biçimde yaşamın kökenine ilişkin tartışmalarda görülür. Hangisi daha önce ortaya çıkmıştır – genler mi, hücreler mi? Replikasyon mu, kendini idame ettirme mi? Yine bir fizikçi olan Freeman Dyson 1985'te *Origins of Life* (Yaşamın Kökenleri) adlı küçük bir kitap yayımladı. Dyson, Schrödinger'in sorusunu yeniden ele alarak, onun yaklaşımının, genlerle çok uzun bir süredir gereğinden fazla meşgul olunduğuna iyi bir örnek oluşturduğunu ileri sürer. Dyson'a göre yaşam, salt nükleik asite değil, kendini idame ettirmeye yarayan bir metabolik sisteme de gerek duyar; dolayısıyla da büyük bir olasılıkla bir değil, iki kökene sahiptir. Bildiğimiz canlı sistemler, birbi-

55. Nanney, D. L. (1957), s. 134.

rinden bağımsız olarak evrimleşmiş –biri, kendi kendini hızlı bir şekilde yeniden üreten fakat hataya yatkın nükleik asit molekülleri kümesi, diğeriyse kendini idame ettirmede uzmanlaşmış daha muhafazakâr bir otokatalitik metabolik sistem şeklindeki– iki öncül altsistem arasındaki sembiyotik kaynaşmanın sonucu olarak ortaya çıkmış olabilir.

Dyson'ın çift kökenli yaşam tablosu son on beş yıldır giderek önem kazanmıştır. Bu varsayıma göre, bu iki altsistemin birleşmesinin yol açtığı etkileşimlerden, belirli genotiplerin varlığını doğal seçimin işine başlamasına yetecek kadar uzun bir süre garanti edebilen ama aynı zamanda bu seçimin üzerinde etkili olabileceği çeşitliliği üretecek kadar da esnek olan bir kalıtım mekanizması ortaya çıkmaktadır. Çünkü genetik kod, bireysellik, çokhücrelilik ya da cinsiyetin gerektirdiği mükemmellikteki yaratıcı mekanizmaların evrimi ancak ve ancak o zaman mümkün olabilir. Dedikleri gibi, bundan sonrası tarihti. Ama bu, kimbilir nasıl da dinamik bir tarih olmak durumundaydı.

2

GEN İŞLEVİNİN ANLAMI: GENLER NE YAPAR?

Bunlar, genler, canlı tohumlar, biyoplastlar, biyoforlardı – Hans Castorp bu buz gibi gecede şezlongunda uzanırken onlarla ismen tanışmaktan memnundu. Ancak, diye sordu kendi kendine heyecanla, üzerlerine daha fazla ışık tutulacak olsa bile, temel doğaları nasıl belirlenebilirdi ki? Canlı olduklarına göre organize olmuş olmaları gerekirdi, çünkü yaşam organizasyon üzerine kuruluydu. Ama eğer organize iseler, o zaman da temel olamazlardı, çünkü organizma tekil değil çoğul bir şeydi. Onlar, organik olarak oluşturdukları yaşam birimi hücrenin içindeki yaşam birimleriydiler. Ama eğer öylelerse, ne kadar inanılmaz küçüklükte olurlarsa olsunlar kendileri de "oluşturulmuş", hem de organik bir biçimde, yaşamsal düzen halinde "oluşturulmuş" olmalıydılar; çünkü yaşam birimi kavramı, tanımı gereği, tabi konumdaki daha küçük birimlerce (yani daha üst bir yaşama yönelik olarak düzenlenmiş yaşam birimlerince) oluşturulma kavramıyla özdeşti... Canlı birimlerden bahsedildiği sürece, temel birimlerden söz etmek doğru olmazdı; çünkü... temel yaşam, yani halihazırda yaşam olan ama hâlâ temel nitelikte olan bir şey yoktu.

THOMAS MANN, *Der Zauberberg* (Büyülü Dağ) (1924)

ÖNCEKİ bölümde birkaç kez belli bir etkiye "yol açan" veya ondan "sorumlu olan" genlerden bahsettim. Gerçekten de başka bir ifade tarzı bulmak çok güç. Ama genler ne *yapar*? Bir etkinin oluşumuna nasıl "yol açar", o etkiden ne anlamda "sorumlu"dur?

Soru, günümüz terminolojisinde şu şekli alır: Genin yapısıyla işlevi arasındaki ilişki nedir? Gerçekten de günümüzdeki araştırmaların çoğu bu sorunun cevabını bulmaya adanmıştır. Ortaya koydukları sonuçlarsa çarpıcı ve huzursuzluk verici niteliktedir; çünkü cevaplamış oldukları kadar yeni sorunun ortaya çıkmasına neden olurlar – öyle ki kendimizi en temel soruya dönmeye mecbur hissederiz: Gen aslında *nedir*?

KISA BİR TEKRAR

Hem klasik, hem de erken dönem moleküler genetik tarihi boyunca[1] gen lokusunun sadece yapı ve işlev açısından sabit ve bölünmez olmakla kalmayıp nedensel etkenlik de gösterdiği düşünülmüştür genellikle. Örneğin T. H. Morgan'a göre genlerin gelişimin nedensel etkenleri olduğu düşüncesi öylesine temel ve apaçık nitelikteydi ki, kalıtımın anlaşılması için üzerinde daha fazla durulması gereksizdi: "Gen kuramı, gen ile [fenotipik] özellikleri birbirine bağlayan nedensel süreçlerin doğasının açıklanmasına kalkışılmaksızın doğrulanmıştır."[2] İşte ben de "gen etkinliği" ifadesinin örtük olarak tam da böylesi bir nedensel etkenlik düşüncesini içerdiği görüşünü savunmuştum.[3] Bu, genetikçilerin 1920'lerin ortalarıyla 1960'lar arasındaki dönemde "gen ile [fenotipik] özellikleri birbirine bağlayan nedensel süreç-

1. Bu tarih hakkında anlattıklarım biraz üstünkörü bir görünüm taşıyor. Genetik tarihçileri, burada anlatılan öyküyü sadece daha da karmaşık bir hale getirmekle kalmayıp tarihsel açıdan tam bir tablo çizebilmek için üzerinde durulması şart olan, genin doğası, yapısı ve işlevi hakkında klasik genetikçilerce sürdürülmüş kapsamlı tartışmaları göz ardı etmemi eleştireceklerdir. Ancak burada sunduğum tablo farklı bir amaç taşıyor: Klasik genetiğin, moleküler genetiğin ilk zaferleri ve daha sonraki gelişmeleriyle doğrudan ilişkili olan (ve dolayısıyla da bunların arka planını oluşturan) dönüm noktalarının belirlenmesi.

2. Morgan, T. H. (1928), s. 27.

3. Bkz. Keller, E. F. (1995), 1. Bölüm.

ler"den bahsederken başvurdukları temel kavramdı ve genlere, *nasıl* etkinlikte bulunabileceklerine dair hiçbir enformasyonun mevcut olmaması durumunda bile, üstü kapalı bir şekilde de olsa, etkinlikte bulunma gücü bahşeden bir ifade tarzıydı. Bu ifade tarzı, geni son derece garip bir özellikler kümesiyle donatıyordu: Aynı anda hem maddesel hem etken, hem canlı hem de zihin sahibi olmak gibi.

Gene sabitliğini, yani istikrarlı bir aktarım birimi olarak gereksindiği kalıcılığı sağlayan şeyin maddesellik –özellikle de tanecik niteliğindeki maddesellik– olduğu varsayımı birinci bölümde ele alınmıştı. Ancak gene etkinlikte bulunma gücünün bahşedilmesiyle, maddesellik özelliğine bir de etkenlik eklenmiştir. Geleneksel olarak yaşamın tanımlayıcı özelliği olarak kabul edilen kendini yeniden üretme kapasitesi, gene canlılık vermiş, son olarak da kendisine gelişimi etkin biçimde yönetme veya kontrol etme kapasitesinin atfedilmesiyle gen, bir tür zihinsellik –planlama ve yetki dağıtma yetisi– kazanmıştır. Ortaya çıkan sonuca göre genin, Janus* gibi birbirine zıt iki yüzü vardı. Kısmen fizikçinin atomu, kısmen Platon'un ruhu niteliğiyle, eşzamanlı olarak organizmaya can verebileceği ve inşa ediliş sürecini yönlendirebileceği (ve başlatabileceği) varsayılıyordu. Erwin Schrödinger'in sonradan söylediği gibi gen, "yasama ve yürütmenin –mimarın planı ve yapı ustasının hünerinin– bir elde toplanması" idi.[4] Gen, bugün bile bazen "hücrenin beyni" olarak tanımlanır.[5]

Aslına bakılırsa gene üstü kapalı olarak canlılık ve zihinsellik atfedilmesi, gen etkinliği kavramından, hatta muhtemelen bizzat *gen* teriminden bile çok eskilere dayanır. Dolayısıyla gen etkinliği söyleminin, kalıtsal birimlere ilişkin en eski anlayışlar-

* Janus: Karşıt yönlere bakan birbirinden farklı iki yüzü olan Roma kapı tanrısı.

4. Schrödinger (1944), s. 23.
5. Örneğin Baltimore, D. (1984), s. 150.

da zaten varolan bir beklentiyi devam ettirmiş olduğunu söylemek daha doğru olacaktır. Gerçekten de Hugo de Vries'i, bu birimlere ilişkin olarak "kimyasal moleküller değildirler, onlardan çok daha büyüktürler ve bilinen en küçük organizmalarla karşılaştırılmaları daha doğru olur"[6] savını ileri sürmeye ya da daha sonra, Thomas Mann'ı, "üzerlerine daha fazla ışık tutulacak olsa bile... temel yaşam, yani halihazırda yaşam olan ama hâlâ temel nitelikte olan bir şey yoktu" sonucunu çıkarmaya iten şey böylesi bir anlayıştır işte.

Ancak genetik bilimi bu tür temel birimlere dayanıyordu ve bilim ilerledikçe uygulayıcılarının, –şu ya da bu tür kimyasal moleküller olan– bu birimlerin fiziksel olarak gerçekten varolduğuna ilişkin inancı da arttı. Bu noktada öncellerinden kesin bir biçimde ayrılıyorlardı. Gen her ne olursa olsun, onu minik bir organizma olarak görmek yeterli olmayacaktı. Hollandalı genetikçi Avend Hagedoorn, 1911'de şöyle yazmıştır: "Evrim ve kalıtım olgularını, sırf bu açıklamayı mümkün kılmak için icat edilmiş canlı taneciklerin davranışlarıyla açıklamaya çalışmak kabul edilemez bir şeydir."[7] Kırk yıl sonra, aradan geçmiş olan zamanın verdiği avantajla genetiğin tarih öncesine bakan Amerikalı genetikçi H. J. Muller şaşkınlıkla şunları gözlemliyordu: "Bir zamanlar 'pangenes', 'determinants' ya da kendini yeniden üreten diğer parçacıkları önerenler, nasıl bir canavarın kuyruğunu tutmuş olduklarını fark etmemişlerdi sanki. Hemen hemen her şeyin canlı olarak kabul edildiği eski animizm öğretisine bilinçaltında hâlâ o kadar yakındılar ki... bir taneciğe kendini yeniden üretme yetisi atfetmek –tanecik zaten canlı olduğundan– hiçbir sorun yaratmıyor gibiydi."[8]

Tek bir taneciğe kendini yeniden üretme yetisi atfetmenin ne

6. De Vries, H. (1889 [1910]), s. 4.
7. 1911, aktaran Olby, R. (1976), s. 145.
8. Muller, H. J. (1951), s. 95.

boyutlarda bir sorun yarattığının bilincine hiçbir klasik genetikçi Müller kadar varamamıştı hiç şüphesiz. Buna rağmen diğerleri gibi o da, kendini yeniden üretme kapasitesinin genin doğasında bulunduğunu sağlam bir varsayım olarak görüyordu. (Muller bunu, genin "özgül otokatalitik güç"ü olarak tanımlıyordu.) Dahası, genler salt otokatalitik güce değil, aynı zamanda "heterokatalitik" güce de ihtiyaç duyuyordu; yani "hücrenin ve bir bütün olarak organizmanın özelliklerinin belirleyicileri olarak etkinlik gösterme" yetisine.[9] Sorun, bunun nasıl gerçekleştiğiydi: Kendilerini nasıl yeniden üretirler? Ve "hücrenin özelliklerinin belirleyicileri olarak nasıl etkinlik gösterirler?" Genin *yaptığı* şey nedir? Kısaca, genler nasıl *işlev görür*?

Bu, her açıdan, genetikçiler için temel bir soru olmak durumundaydı, ama cevabı kaçınılmaz olarak geleceğe kalmak zorundaydı. O gün için Muller ve meslektaşlarının sadece beklentileri vardı. Yine de genin işlevine ilişkin sorunun çözümünün, genin kendine özgü kimyasal oluşumunun temelindeki moleküler yapıda bulunacağına duydukları güvenle avunuyorlardı. Yani genetikçilere düşen görev açıktı ve iki yönlüydü: Yalnızca genin yapısını bulmakla kalmayıp, ne tür bir şey olursa olsun böylesi bir yapının, nasıl işleve tercüme edilebileceğini de açıklamak zorundaydılar. Her şeyin ötesinde, kalıtsal birimin, de Vries'in daha önce ifade etmiş olduğu gibi, nasıl "kendi karakterinin damgasını hücreye vurduğu"nu da açıklamak zorundaydılar.[10]

Nasıl da zor bir görevdi bu! Genin yapısı sorunu yeterince dişliydi zaten – tarihçiler, söz konusu sorunun çıkardığı zorluklar üzerine uzun uzun yazmışlardır.[11] Fakat genin işlevi sorunu, çok daha beterdi; hakikaten de, yapının işleve nasıl tercüme olduğu sorusunun cevabı birçok biyoloğa aklın alamayacağı kadar zor bir şey olarak görünüyordu. Genetik hafızayı kuşaklar bo-

9. Muller, H. J. (1936), s. 214. 10. De Vries, H. (1910), s. 194.
11. Bu konunun en iyi sergilenişlerinden biri için bkz. Olby, R. (1976).

yunca korumanın yanı sıra, her kuşakta bireysel gelişiminin akışını da yönlendirmek gibi zorlu bir rolü ne tür bir kimyasal molekül üstlenebilirdi ki? Bazıları enzimlerin bu işin üstesinden gelebileceğini öne sürmüşlerdi; böylesi bir tezi ilk ortaya atanlardan biri Leonard Thompson Troland idi. Troland "Mendelci faktörlerin aslında enzimler olduğu varsayımı kabul edilirse, hemen hemen tüm [biyolojik muammalar] anında ortadan kalkar" iddiasında bulunacak kadar ileriye gitmiştir.[12] Ancak diğerler araştırmacılar bu yaklaşıma (hiç de şaşırtıcı olmayan bir biçimde) şüpheyle bakmışlardır. Böyle bir iddia, genleri organizmalar olarak gören varsayımdan gerçekten de çok farklı mıydı? Bazıları öyle olmadığını düşünüyordu.

Bir örnek verecek olursak, J. S. Haldane'e göre, genlerin "fiziksel ve kimyasal olarak, erişkin organizmada gözlenen yapı ve etkinliğinin şaşırtıcı derecede özgül detaylarının tümünü meydana getirecek bir oluşum gösterdikleri" varsayımı, bir tür önoluşumculuğun pek ötesine geçemiyordu – "gerçekte bu, 'kutu-içinde-kutu' kuramının başka bir şeklidir sadece: Oradaki minyatür erişkinin yerini burada erişkin biçimi üretme yeteneğine sahip aşırı derecede karmaşık bir moleküler yapı almıştır."[13] Ancak J. S. Haldane (oğlu J. B. S. Haldane'in tersine) genetikçi değildi; benzer şikâyetler başkaları tarafından da dile getirildi ancak bunlar da genellikle biyolojinin başka alanlarından –fizyoloji ya da embriyolojiden– geldi ve çoğunlukla da bu alanların dışına çıkamadı.

1930'larda genetik hâlâ biyolojik bilimler hiyerarşisi içinde kendine bir yer edinmeye çalışan, yeni yeni palazlanan bir disiplin konumundaydı ve bu alanda çalışanların da bu yeni bilimin

12. Troland, L. T. (1917), s. 328.

13. Haldane, J. S. (1931), s. 147. Haldane bugün, asıl olarak genetikçi J. B. S. Haldane'in babası olarak biliniyor; fakat zamanında (1860-1936) Britanya'nın en önde gelen fizyoloğu olarak tanınıyordu. Daha fazla bilgi için bkz. Keller, E. F. (2000c).

neleri beceremediğini duymaya pek hevesleri yoktu. Sonuç olarak, Haldane'inki gibi eleştiriler genetiğin ilerlemesini yavaşlatmak adına pek bir şey yapamadılar ve iyi ki de öyle oldu. Gerçekten de gen etkinliği söyleminin en olumlu yanlarından biri genetikçilerin, araştırma programlarını –ufukta, genlerin *nasıl* etkinlikte bulunduğu sorusunun cevabı olabilecek minicik bir parıltı bile görmeksizin de olsa– böylesi üretken bir biçimde ve böylesine uzun bir zaman sürdürmelerine olanak tanımış olmasıdır. Bu temel bir soruydu belki; ama kimse cevaba giden bir yol tahayyül edemediği sürece üzerinde durmak zaman kaybı olacaktı muhtemelen. Eldeki araçlarla üzerinde uğraşılabilecek bolca sorun vardı ve şu basit "gen etkinliği" ifadesi, açıklanamayan şeyleri paranteze alma işini iyi görüyordu.

Beklenen hamle, yirminci yüzyılın ortalarında gerçekleşti. 1940'ların başlarında, George Beadle ve Edward Tatum'un bir gen-bir enzim varsayımını ortaya atışları, kimi zaman yeni çağın başlangıç anı olarak anılır. Bu varsayım esas olarak, bir mantar türü olan *Neurospora*'nın mutantları üzerine yaptıkları araştırmalardan kaynaklanmıştır. Beadle ve Tatum belli mutasyonlarla, metabolizma sürecindeki belli adımların aksaması arasında bağlantı kurmayı başarmışlardı ve bunun da biyokimyasal tepkimeleri genlerin kontrol ettiğini gösterdiğini öne sürüyorlardı. Ancak böylesi bir genetik kontrolün sağlanmasında rol oynayan fiziksel veya kimyasal araçların neler olabileceği konusunda ikisinin de hiçbir fikri yoktu.

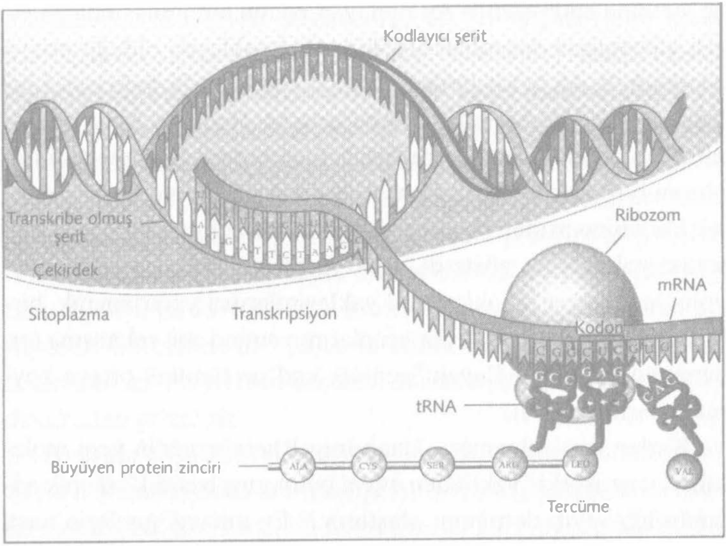
Bir gen-bir enzim varsayımının, dolayısıyla da gen etkinliği kavramının etkisini gerçekten artıran şey, genetik maddenin DNA olduğunun saptanması ve 1953'te DNA'nın ikili sarmal şeklindeki yapısının ortaya çıkarılması olmuştur. 1953 Nisanı'nda Watson ve Crick'in ilk makalesinin yayımlanmasından sonra olaylar yıldırım hızıyla gelişmiştir. Sadece beş hafta sonra Watson ve Crick, "Deoksiribonükleik Asitin Yapısının Genetik Açısından İfade Ettikleri" başlıklı ikinci bir makale yayımlayarak

DNA'nın yapısının, bu molekülün "genetik maddenin gerçekleştirmesi gereken asıl işlemi, kendini bire bir kopyalamayı, nasıl gerçekleştirebileceğini" gösterdiğini öne sürdüler.[14] Ancak aynı zamanda, uzun bir molekülde ortaya çıkabilecek permutasyon sayısının büyüklüğünü ve bu gözlemden hareketle de "bazların tam sekansının, genetik enformasyonu taşıyan kod olma" ihtimalini de fark etmişlerdi. Böyle bir çerçevede, bir gen-bir enzim varsayımı yeni bir anlam kazanıyordu. Şimdi bu varsayımın, gendeki nükleotitlerin sekansıyla proteindeki amino asitlerin sekansı arasında doğrudan bir bağlantı olduğunu öne sürdüğü düşünülebilirdi. (Şekil 4)

Bir gen-bir enzim hipotezinin bu yeni yorumunun (yani genlerin ve proteinlerin ortak doğrusal dizilişlerinin) deneysel olarak gösterilmesi, sonraki birkaç yılın en önemli sorunlarından biriydi ve bu konudaki çabalar, genç moleküler biyolojinin dikkate değer başarılarının neredeyse çoğunun itici gücü olmuştur. Seymour Benzer'in bu soruna yaklaşımı –tek bir mutasyonun tek bir nükleotitteki değişim anlamına gelebildiği bir organizma olan– T2 bakteriyofajının belli bir genindeki (rII) mutasyonların ince yapısını gösteren bir haritasını çıkartmak oldu. Bu çalışma, genlerin iç yapısınının doğrusallığı konusundaki belirleyici nitelikteki genetik kanıtı sağlamıştı. İşin öbür ucunda da biyokimyacılar, mutant proteinlerde hatadan sorumlu amino asitlerin saptanmasına yarayacak yöntemler geliştirmek için yoğun bir biçimde çalışıyorlardı.

1957'ye gelindiğinde, Francis Crick'in "sekans varsayımı"nı kamuoyuna açık bir şekilde ifade edebilmesini sağlayacak kadar kanıt toplanmıştı: "En basit şekliyle bu varsayım, bir parça nükleik asitin özgüllüğünü ifade eden şeyin yalnızca bazlarının sekansı olduğunu ve bunun da belli bir proteinin amino asit sekan-

14. Watson, J. D. ve Crick, F. (1953b), s. 96. Bu fikrin, genetik istikrara ilişkin yaklaşımlar açısından taşıdığı önem 1. Bölüm'de tartışıldı.



Şekil 4: Temel Dogma. Transkripsiyon ve tercüme: Bir protein molekülü yapmak için, DNA ikili sarmalı bir gen bölgesinde (site) bölünür ve (şekilde yer almayan) transkripsiyon enzimleri alt şeritteki nükleotitleri, bunlara karşılık gelen bir mRNA şeridi oluşturacak şekilde kopyalar. DNA'da G'nin olduğu yerde, mRNA'da C bulunur; C'nin olduğu yerde G; T'nin olduğu yerde de A'yı görürüz. Ancak DNA'daki A'nın yerinde mRNA'da T değil U bulunur. Sonuç olarak, DNA'nın üst ya da kodlayıcı şeridi, mRNA ile aynı sekansa sahiptir. Aradaki tek fark DNA'da T'nin, mRNA'da ise U'nun yer almasıdır. mRNA çekirdekten dışarı taşındıktan sonra, sitoplazmadaki ribozomlarla birleşir ve tercüme edilir. mRNA'daki her kodon –yani üç bazdan oluşan grup (triplet)–, belirli bir taşıyıcı RNA'nın (tRNA ya da transfer RNA) tamamlayıcısıdır ve her tRNA, büyümekte olan protein zincirine eklenecek belirli bir amino asidi taşır. Bu örnekte, arjinin, lösin ve valin amino asitleri, mRNA'daki kodonlar tarafından belirlenen sırayla zincire eklenmektedir. Tamamlandığı zaman zincir, mRNA-ribozom kompleksinden kopar ve işlev gören bir protein molekülü haline gelir. (Kathy Stern, D. G. Nathan, Genes, Blood, and Courage: A Boy Called Immortal Sword, 1995: Harvard Üniversitesi'nin izniyle.)

sının (basit) bir kodu olduğunu dile getirir."[15] Bir sekansın ötekine tercüme edilmesinde rol oynayan kodun bulunmasında en etkili yönteminse doğrudan biyokimyasal yaklaşım olduğu ortaya çıkmıştır.[16], iki farklı türdeki sekans arasında ilk belirleyici bir bağlantı 1961'de Marshall Nierenberg ve Heinrich Matthaei tarafından kuruldu: Bu iki araştırmacı tek bir nükleotitten (uridin) oluşan birörnek bir nükleik asit ipliğinin, deney tüpünde sadece tek bir amino asitten (fenilanin) oluşan bir polimer ipliğinin sentezine yol açtığını gösterdi. 1966'ya gelindiğinde moleküler biyologlar, benzer biyokimyasal yaklaşımlardan yararlanarak, birbirini izleyen üçlü nükleotit gruplarının amino asit sekansına tercüme edilmesini sağlayan "genetik kod"un tümünü ortaya koymayı başarmışlardı.

Kodun tamamlanması, Hans-Jorg Rheinberger'in yeni moleküler genetikteki "vaktinden evvel bulunmuş basitlik" olarak adlandırdığı şeyin doruğunu oluşturur.[17] En nihayet genlerin nasıl etkinlikte bulunduğu sorusuna bir cevap bulunmuştu. Gen ne yapar? Enzimi yapar (ya da kodlar). Dahası gendeki bir kusur, enzimde bir kusura (belki de enzimin eksikliğine) yol açar, bununla da belirli bir özelliğin anormalliği (ya da eksikliği) arasında genellikle doğrudan bağ kurulabilir. Bu, hem şaşırtıcı bir basitlikte hem de bir matematik denkleminin zerafetine sahip bir cevaptır. Ama belki daha da önemlisi bu cevabın, genin işlevinin, –nasıl deşifre edileceği bir bilinebilse– yapısından anlaşılabileceğine ilişkin uzun zamandır varolan bir beklentiyi karşılamış olmasıdır. Şimdi gerekli olan tek şey, DNA'daki nükleotit sekansına ulaşmanın bir yolunu bulmaktı.

Böylesine mükemmel bir sadeliğe sahip bir tablonun, hayal gücünü ele geçirmesi beklenebilecek bir şeydi, nitekim öyle de

15. Crick, F. (1957), s. 152.

16. Crick'in formüle etmiş olduğu "merkezi dogma"da tersine tercümeye [reverse translation] yer yoktur (1957).

17. Rheinberger, H. J. (1996), s. 10.

oldu. DNA, sadece yaşamın sırlarını elinde tutan değil, aynı zamanda onun üstü örtülü talimatlarını da yerine getiren bir molekül –kısacası "Ana Molekül" (*Master Molecule*)– haline geldi. Francis Crick'in 1957'de formüle ettiği "temel dogma"nın konuşma dilindeki açıklaması şöyledir: "DNA, RNA'yı; RNA, proteinleri; proteinler de bizi yapar." Ortaya konmasıyla birlikte bu tablo bilimadamları, öğrenciler ve sıradan okurların kafasında hüküm sürmeye koyulmuş ve bununla ilişkili pek çok imgenin de ortaya çıkmasına yol açmıştır. Hücredeki DNA'yı, genetik program, asli dil, ya da hepsinden esaslısı, yaşamın kitabı olarak görüyoruz. Gerçekten de "yaşamın kitabı olarak DNA" metaforu, İnsan Genom Projesi'nin başlamasından bu yana medyanın gözdesi haline gelmiştir.

Ancak son derece tatmin edici olan bu tablo doruk noktasındayken bile bazı kusurlarını açığa vurmaya başlamıştı. Bu kusurlar uzunca bir süre bütünün hayret verici güzelliği içinde dikkate değmeyen küçük kırışıklıklardan öte şeyler sayılmadılar. Fakat son yirmi yılda, özellikle genom biliminin ilerlemesiyle, bu küçük kırışıklıkların bazıları büyük çatlaklar haline geldi. Bugün her moleküler biyoloğun da bildiği gibi yaşamın sırlarının, 1960'larda ve 1970'lerde göründüğünden çok daha karmaşık, çok daha kafa karıştırıcı olduğu ortaya çıkmıştır. Bu bölümün kalan kısmında, moleküler biyolojinin ilk günlerinde –genom biliminden, daha üst düzey organizmalara geçilmesinden ve hatta kodun deşifre edilmeye başlanmasından bile önce– kendini göstermeye başlamış olan karışıklıklardan bazılarını gözden geçirecek ve bunların aradan geçen yıllar içerisinde nasıl baş döndürücü bir biçimde çoğalmış olduklarını göstermeye çalışacağım.

DÜZENLEYİCİ GENLER

Temel dogmanın yüzündeki ilk kırışıklık 1959'da, François Jacob ve Jacques Monod'nun "yapısal genler" - "düzenleyici genler" ayrımını ortaya atmasıyla belirmişti.[18] Jacob ve Monod bakterilerin uyumu üzerine yaptıkları çalışmalarından, proteinlerin biyosentezinin anlaşılabilmesi için, kromozomların birden fazla türde geni –organizmanın oluşması için gerekli proteinleri kodlayan genlerin (yapısal genlerin) yanı sıra bu yapısal genlerin transkripsiyon oranlarını düzenleyen genleri de– barındırdığı şeklinde bir varsayımın gerekli olduğu sonucunu çıkarmışlardı. Genetik ve biyokimyasal analizleri birleştiren çalışmaları 1961' de tam da böyle yeni bir varlığın –"aktif durumdayken, proteinlere hiçbir yapısal enformasyon katmaksızın, belirli yapısal genlerin transkripsiyon oranını kontrol eden bir kalıtsal belirleyici olan 'düzenleyici gen'"in– saptanmasına yol açmıştır.[19] Elde ettikleri bulguların bir özetini yapan Jacob ve Monod şunları yazmıştır: "Tamamen yapısal olan kuram (bir gen-bir enzim), gen ifadesi (*gene expression*) sorununu göz önüne almaz. Genetik ögelerin yeni bir sınıfının –*yapısı, başka* genlerce belirlenen proteinlerin sentez *oranını* kontrol eden düzenleyici genlerin– keşfi, klasik yaklaşımla çelişmez, tersine genetik kuramının görüş alanının büyük ölçüde genişlemesini ve yorumlama değerinin önemli ölçüde artmasını sağlar."[20]

Aslında *gen ifadesi*'nin öteden beri salt bir gen-bir enzim varsayımının değil, aynı zamanda bizzat gen etkinliği kavramının da en zayıf noktası olduğunu söylenebilir. Bu kavramın en şiddetli savunucularından biri olan T. H. Morgan bile dikkatini tekrar embriyolojiye yöneltir yöneltmez sorunu fark etmiştir. Jacob ve

18. Jacob, F. ve Monod, J. (1959).
19. Jacob, F. ve Monod, J. (1961a), s. 197-8.
20. Monod, J. ve Jacob, F. (1961), s. 394.

Monod'nun düzenleme konusundaki analizinden yaklaşık otuz yıl önce şunları yazar: "Genetik yorumların çoğunda, bütün genlerin her zaman aynı şekilde etkinlikte bulunduğu ima edilir. Ancak bu yorumlar, eğer genler sonuçların tek etkenleriyse, neden embriyonun bazı hücreleri bir biçimde gelişirken, ötekilerin başka bir biçimde geliştiğini açıklayamaz. Alternatif bir bakış açısı, gelişim ilerledikçe farklı gen dizilerinin harekete geçtiğini varsaymak olacaktır."[21] Fakat bu "farklı gen dizileri" nasıl harekete geçer? Gelişimi bu şekilde görmek, işin içine genlerin yanı sıra –görevi, uygun yer ve zamanda belli genleri harekete geçirmek olan– başka etkenlerin de katılmasını gerektirecektir.

Jacob ve Monod embriyonların karmaşık gelişimlerini değil, alt düzey bakterilerde protein sentezinin düzenlenmesini inceliyorlardı.[22] Ancak bakteride dahi, Morgan'ın açmazını çözmenin bir yolunu bulmuşlardı. Genler öyle kendiliğinden *etkinlikte bulunmuyorlardı*; *aktive* (ya da inaktive) *edilmeleri* gerekiyordu ve düzenleyici genler, yapısal genlerin bu aktive (ya da inaktive) edilmeleri aşamasında sahneye çıkıyordu. Yine de Morgan'ın çözümüyle Jacob ve Monod'nunki arasında temel bir fark söz konusuydu ve bu etkenlik özelliğine ilişkindi. Morgan, genlerden başka etkenler de olabileceğini ileri sürerken Jacob ve Monod'nun modelinde, yapısal genlerde etken olmak için eksik her ne varsa, bunu başka tür genler, "düzenleyici" genler sağlıyordu.

Düzenleyici gen kavramı, Jacob ve Monod'nun gen etkinliğinin düzenlenmesi konusunda oluşturdukları son derece etkili modelin (operon modeli) merkezinde yer alır; fakat düzenleyici genler, bu araştırmacıların var olduğunu öne sürmüş oldukları aygıtın sadece bir bölümünü oluşturur. *Operon* terimi, birbirine bağlı düzenleyici öğeler ve yapısal genlerden oluşan ve ifadesi,

21. Morgan, T. H. (1934), s. 9.

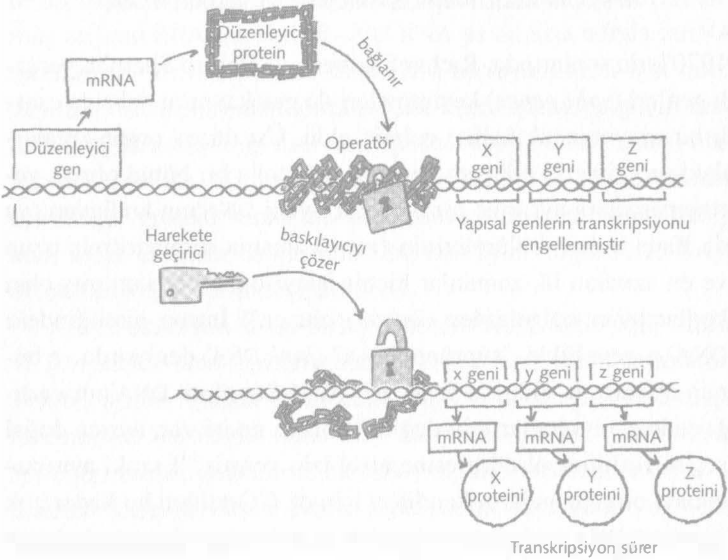
22. Monod ve Jacob'un çalışmasının tarihsel bağlamına dair bir yaklaşım (aynı zamanda taşıdığı önemin değişikce bir yorumu) için bkz. Gaudilliere, J. P. (1988, 1993); Griesemer, J. R. (2000).

genom üzerinde başka bir yere yerleştirilmiş bir düzenleyici genin ürünü tarafından koordine edilen grubu tanımlar. Düzenleyici genin görevi, yapısal genlere bitişik bir operatör bölgeye bağlanarak bu genlerin transkripsiyonunu düzenleyen bir baskılayıcının (*repressor*) "sentezini kışkırtmak"tır.[23] *Operatör* terimi, henüz gen olarak adlandırılmamış olmasına rağmen düzenleme için aynı derecede önemli başka bir genetik öğeyi tanımlamak için kullanılır. (Şekil 5)

Jacob ve Monod'nun operon modelini ortaya atmalarından bu yana, özellikle de moleküler biyologlar daha üst düzey organizmalardaki gen düzenlemesini incelemeye başladıklarından beri, genomda yer alan ve yapısal proteinleri (ve muhtemelen düzenleyici proteinleri de) kodlamayan –hatta belki transkribe bile edilmeyen– düzenleyici öğler hem sayı hem de tür olarak aşırı biçimde artmıştır. Bunların bazıları *promotör* ve *terminatör* sekanslar, bazıları *lider* (*leader*) sekanslardır. Geriye kalanlar ise, etkili kılınacak genin önüne veya arkasına düşen bölgelere yerleşmiş *aktivatör* öğlerdir. Bu böyle devam eder. Bunların birçoğu, bir gen ürünü için kalıp oluşturdukları düşünülürse, gen olarak görülebilir; ancak diğerleri hiçbir şey "yapmaz" Görevleri sadece, doğru tür ve konfigürasyondaki diğer proteinlerin, DNA'ya tutunacakları (bağlanacakları) belirli bölgeleri hazırlamaktır. Aslına bakılacak olursa şu anki tahminlere göre, insan genomunun sadece yüzde üç kadarı amino asit sekanslarını kodlar; diğer organizmalarda bu oran daha bile düşük olabilir. Dolayısıyla maya genomunun 6200 gene sahip olduğunu okuduğumuzda, bu sayının yapısal genlerin yanı sıra düzenleyici genleri de kapsadığını mı düşünmeliyiz?[24] Peki sadece bağlanma bölge-

23. Jacob, F. ve Monod, J. (1959), s. 1282.

24. Bu sorunun cevabının açık olmamasının bir nedeni, terminolojinin kullanımındaki çeşitliliktir. Örneğin yakın bir tarihte maya genomu web sitesine gönderdiğim bir sorunun cevabı şöyleydi: "Tahmini sayı olan 6200, bütün ORF'leri (yapısal + düzenleyici genleri) kapsamaktadır." ORF –yani "açık oku-



Şekil 5: Gen düzenlemesinin operon modeliyle açıklanması. Gen transkripsiyonu düzenleyici proteinler tarafından devreye sokulabilir ya da devre dışı bırakılabilir (switch on/off). Operon modelinde, düzenleyici bir protein (baskılayıcı), operatörü bağlayarak RNA polimerazın yapısal genleri transkripsiyonunu önler. Gen ifadesi şimdi devre dışıdır (OFF). *Harekete geçirici* (inducer), mevcut olduğu zaman, proteine doğrudan bağlanıp şeklini değiştirmesine yol açarak baskılayıcıyı operatörden ayırır. Operatör baskılayıcıdan kurtulunca, RNA polimeraz, operonun yapısal genlerinin mRNA'ya transkripsiyonunu sürdürebilir. Gen ifadesi şimdi devreye girmiş durumdadır (ON). (Nick Thorkelson)

lerini oluşturan genetik öğeler ne olacak? Yoksa bunları, düzenledikleri yapısal veya düzenleyici genlerin bir parçası olarak mı düşünmemiz gerekiyor? Eğer öyleyse, böyle bir geni nereye oturtacağız? Bu öğelerin, düzenledikleri kodlama sekanslarından genellikle çok uzaklara dağılmış halde bulunduklarını göz önüne alacak olursak, nereleri genin başlangıcı ve sonu olarak kabul edeceğiz?

MESAJIN KESİLİP-BİRLEŞTİRİLMESİ VE REDAKSİYONU

1970'lerin sonlarında, Richard Roberts ve Phillip Sharp'ın parçalı genleri (*split genes*) keşfetmeleriyle gen kavramı daha da esaslı bir maymuncuk haline gelmiş oldu. Üst düzey organizmalardaki proteinleri kodlayan genlerin pek çoğu bir bütün olmak yerine parçalara ayrılmış bir haldedir –yani DNA'nın kodlayan (ya da ifade bulan) bölümlerinin (*exon*) arasına serpiştirilmiş uzun ve en azından ilk zamanlar hiçbir işlevi olmadığı sanılmış olan kodlamayan bölgelerden (*intron*) oluşur.[25] İntron niteliğindeki DNA'ya genellikle, "süprüntü DNA" (*junk DNA*) deniyordu ve bunun miktarı da oldukça fazla gibiydi.[26] Süprüntü DNA'nın varlığı sadece biyologlar için değil ("Burada ne işi var, ayrıca doğal seçim varlığını sürdürmesine nasıl izin vermiş?") sanki aynı zamanda organizmaların kendileri için de ("Ortalıkta bu kadar çok süprüntü DNA varken protein sentezi mekanizmaları nasıl oluyor da iş görebiliyor?") açıkça bir sorun yaratıyordu.

Böyle parçalı genler söz konusu olduğunda, gen sekansı ile

ma çerçevesi" (open reading frame)– genellikle "bir sonlandırma kodonu tarafından kesilmeyen ve bir proteinin tümünü veya bir bölümünü kodlayan bir DNA sekansı" olarak tanımlanır. Ek bir açıklama istediğimde, daha detaylı bilgi veren bir başka web sitesine yönlendirildim (http://www.mips.biochem.mpg.de/proj/yeast/tables/inventy/html). Ancak bu site de soruyu cevaplayamadı; çünkü ORF'leri temel alan sayım, normalde salt RNA molekülleri için kalıp olarak kullanılan sekansları içermezken, bazı RNA molekülleri (örneğin tRNA ve snRNA – RNA'nın işlenmesi sürecine katılan çekirdek içi küçük ribonükleoprotein taneciklerini oluşturmak üzere proteinlere bağlanan kısa RNA transkriptleri) veri tabanına dahil edilmişti.

25. Her ne kadar parçalı genlerin 1977'deki keşfi esas olarak Richard Roberts ve Phillip Sharp'a ait bir başarı olarak görülürse de, *intron* ve *ekson* terimlerini ortaya atan Walter Gilbert olmuştur (1978). Gilbert'e göre, "Gen bir mozaik gibidir: İfade bulan sekanslar, sessiz DNA matrisine, intron matrisine yerleşmiş durumdadır."

26. İntronik DNA'nın oranı büyük değişiklikler gösterir; ama bazı ökaryot genlerde bu oran % 95'e kadar çıkar.

bu genin meydana getirdiği proteinin sekansı arasında kesin bire bir ilişki yoktur. Dolayısıyla, doğrudan genden transkribe olmuş orijinal RNA transkripti –elçi RNA ya da kısa adıyla mRNA (*messenger RNA*)–, protein sentezinin başlayabilmesi için önce süprüntü sekanslarından arındırılmak üzere işlemden geçirilmelidir. Bugün anlaşıldığı üzere, *splaysozomlar* (*spliceosomes*) olarak adlandırılan bir grup özel protein/RNA bileşiği, primer transkripti protein sentezine hazırlamak üzere intronları kesip atar; kalan eksonlar da kesintisiz bir kodlayan (olgun) transkript oluşturacak şekilde birleştirilir.

Ancak eksonları kesip-birleştirmenin birden fazla yolu vardır ve gelişmekte olan organizmalar bu esneklikten sıkça yararlanır. Tek bir primer transkriptten farklı mRNA transkriptlerinin oluşturulmasını biyologlar *alternatif kesip-birleştirme* (*alternative splicing*) olarak adlandırır; bu farklı olgun transkriptler de kendilerine karşılık düşen farklı proteinlerin sentezine yol açar. Ökaryotik genlerin üçte birini bulan bir miktarı, primer transkriptin nasıl okunacağı kararının, hücrenin tipine ve içinde bulunduğu duruma bağlı olarak dikkatlice düzenlendiği bu tür değişken okumalara sürekli biçimde maruz kalır.[27] Şu değil de bu transkriptin kesilip-birleştirilmesi kararına yol açan düzenlemenin nasıl gerçekleştiği hâlâ araştırılmaktadır; ama belli bir hücre tipine has çok sayıda proteinin, primer transkriptteki belli bölgelere bağlanarak birleşme örüntüsünü etkilediği gösterilmiştir.

Sonuçta, primer transkriptin içinde bulunduğu şartlara ve organizmanın gelişme derecesine bağlı olarak, transkriptin farklı parçaları kesilip birleştirilebilir ve böylece kendilerine karşılık düşen çeşitli proteinleri oluşturacak çok sayıda yeni kalıp üretilebilebilir. Çeşitliliğe yol açabilen iki durum daha vardır: İlki, primer transkriptte, olgun transkriptin başlangıç noktası olarak alabileceği birden fazla sayıda bölgenin bulunması; ikinciyse,

27. Alternatif kesip-birleştirme konusunda bkz. Alberts, B. vd. (1994).

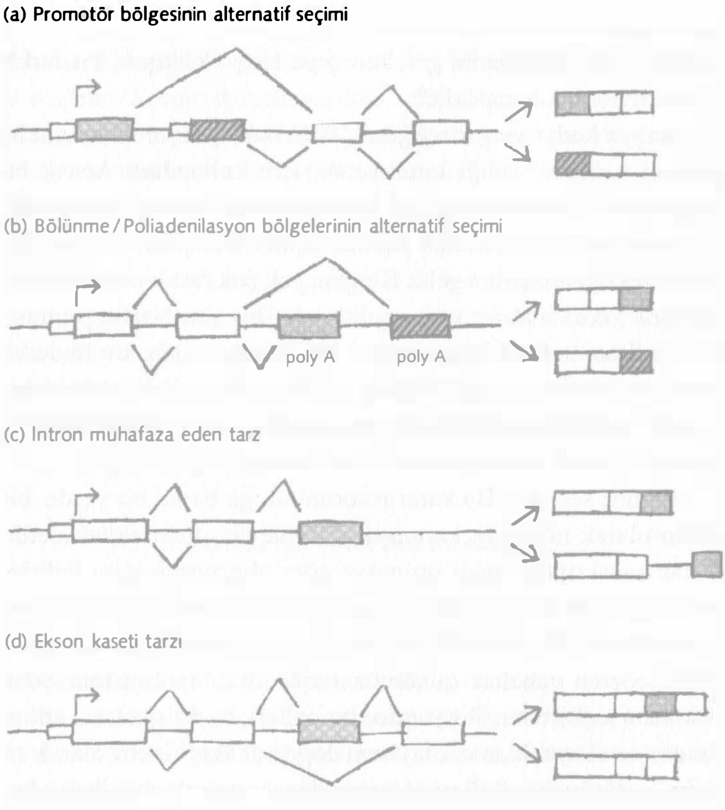
primer transkriptin kesilip-birleştirilebileceği birden fazla bölgenin mevcut olması. Son olarak, işleri daha da güçleştirircesine, intronlarla eksonlar arasındaki farklılık da sabit değil gibidir. Bazı durumlarda intron niteliğindeki DNA ipliğinden (yani işin başında –şimdi yanlış olduğu anlaşılmış bir yaklaşımla– "süprüntü" DNA yığınına atılmış olan bölgelerden) de daha başka proteinlerin sentezlendiği ortaya konmuştur.(Şekil 6)[28]

Bir primer transkriptten sentezlenebilecek farklı proteinlerin sayısı nedir? Bu bir organizmadan diğerine büyük oranda değişmekte ve buna ilişkin tahminlerde sayının günden güne arttığını gözlenmektedir. Yirmi yıl önce, kesip-birleştirme çeşitlemelerini saptamanın tek yöntemi mRNA transkriptlerinin ve proteinlerin laboratuvarda analiz edilmesiydi; ancak bugün olası çeşitlemeler, İnsan Genom Projesi'nin sağladığı sekans verilerinden doğrudan okunabilmektedir. Bundan dolayı, belli bir genle en azından varsayımsal olarak ilişkilendirilmiş olan farklı protein sayısı hızla artmıştır ve bazı organizmalarda bu sayı yüzlere kadar çıkmaktadır.[29]

Ayrıca alternatif kesip-birleştirme, elçi RNA'dan çeşitleme üretmenin tek yolu değildir. RNA transkriptleri, aynı derecede sistemli ve iyi düzenlenmiş başka tür redaksiyonlara da maruz

28. "Süprüntü" DNA'nın fonksiyonel roller üstlenebileceğine dair ilk belirtiler, 1982'de ortaya çıkmaya başlamıştı; fakat normal gen işlevi için taşıdığı önemin anlaşılması, ancak genom biliminin gelişmesiyle çok hızlı bir biçimde yaygınlaşmıştır.

29. Örneğin yeni bir makalede, civcivin iç kulağındaki kıl hücrelerinde görev yapan bir genin (*cSlo*) 576 olası kesilip-birleştirilme biçiminin saptannış olduğu yer almıştır. Bu gen, hücrenin rezonans frekansının belirlenmesinde çok önemli bir rol oynayan bir proteini kodlar ve bu proteinin sekansındaki değişiklikler, hücrenin farklı ses frekanslarına verdiği tepkileri değişikliğe uğratır – sonuçta civcivin kulağını gelen seslere "akord etmiş" olur. Bu farklı biçimlerin (her ne kadar hepsi olmasa da) birçoğu gözlemlenmiştir ve insan ve farelerdeki homolog genlerin daha bile fazla sayıda olası kesip-birleştirme biçimlerini kodlayabileceği düşünülmektedir. Ancak Douglas Black şöyle sorar: "Enstrümanlar nelerdir?" "Ezgiyi çalan kimdir?" ve son olarak da "Şef kimdir?" Bkz. Black, D. L. (1998).



Şekil 6: Alternatif kesip-birleştirme çeşitleri. Kesip-birleştirme sayesinde değişkenlik üretmenin farklı yolları. (G. M. Malacinski ve D. Freifelder'a dayanarak, Essentials of Molecular Biology, 1998, Jones and Bartlett Publishers.)

kalır. Örneğin bazı organizmalarda olgun transkriptler, iki farklı primer transkriptin eksonlarının kesilip-birleştirilmesiyle oluşturulabilir. Ya da çok daha çarpıcı bir biçimde, kesilip-birleştirilmiş transkript bile, yabancı bazların eklenmesi veya bir bazın yerine diğerinin konması yoluyla değiştirilebilir; bunun sonu-

cunda ortaya çıkan proteinlere, DNA'da karşılık düşen bir kodlama sekansı bulunmaz. Artık ertelenmesi mümkün olmayan soru açıktır: "Gen" dememiz gereken şeye karşılık düşen, bu farklı transkriptlerden hangisidir?

Buraya kadar *gen* sözcüğünü, DNA'daki çıkış noktası niteliğindeki (orijinal) ipliği tanımlamak için kullandım. Ancak bu kullanım, bir genin bir enzimi (ya da proteini) yaptığı şeklindeki görüşten –söz konusu olan yapısal genler bile olsa– vazgeçmemiz gerektiği anlamına gelir. Bir gen, pek çok farklı proteinin yapımında görev alabilir ve gerçekten de "bir gen-birçok protein" ifadesi literatürde oldukça yaygın bir hale gelmiştir. Bu ifadedeki sorun, genin hem özgüllüğünün hem de etkenliğinin büyük bir kısmını yitirmiş oluşudur. Bir gen hangi proteini, hangi koşullar altında yapmak durumundadır? Ve bunu neye göre seçer?

Aslında seçmez. Bu kararın sorumluluğu başka bir yerde, bir bütün olarak hücrenin karmaşık düzenleyici dinamiklerindedir. Nihai transkriptin hangi örüntüye göre oluşturulacağını belirleyen sinyal (ya da sinyaller), genin kendisinden değil, bu düzenleyici dinamiklerden gelir. Bu tür sinyal gönderme yollarının yapısını çözme çabaları günümüz moleküler biyolojisinin odak noktasını teşkil eder. Bir yandan bu yolları, başka genlerin etkinliklerinden kaynaklanan olayların doğrusal akış zinciri olarak sınıflama düşüncesi akılları çelmeye devam etse de, böylesine basit bir sınıflamayı giderek daha da zorlaştıran kanıtların sayısı giderek artmaktadır.[30]

Akla yakın görünen bir başka seçenek, redaksiyon ve kesip-birleştirmeden sonra oluşan olgun mRNA transkriptini "gerçek" gen olarak kabul etmek olabilir. Ancak (moleküler biyologların sık sık yaptığı gibi) bu seçeneği kabul edecek olursak, farklı bir

30. Örneğin *ras* ve GAP, memelilerin gelişimini düzenleyen bir sinyal dönüşümü yolundaki kilit niteliğindeki proteinlerdir. Ancak Alan Hall şunları sorar: "Kim kimi kontrol eder? *Ras* mı GAP'ı, yoksa GAP mı *ras*'ı? Görünüşe göre cevap 'evet'" Bkz. Hall, A. (1990), s. 923.

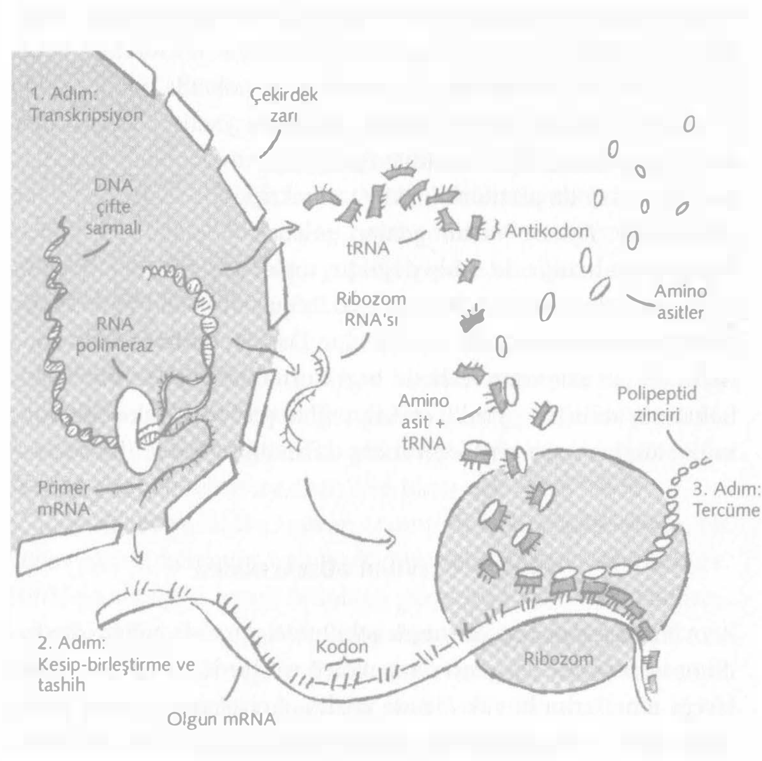
sorun ortaya çıkar; çünkü bu tür genler yeni oluşmuş zigotta sadece –ancak olgunun ardından tanımlanabilen– olasılıklar olarak bulunur. Müzik ile kurulacak bir analoji bu noktada bize yardımcı olabilir: Sorun sadece partitür şeklinde yazılı olarak duran müziğin çalınana dek varolmayışı değil, aynı zamanda çalanların icra sırasında partitürü (mRNA transkriptini) yeniden yazıyor olmalarıdır. Ayrıca bu tür genler, geleneksel olarak genlerden beklenen kalıcılığa da sahip değildir; toparlanıp bir araya getirilmiş bu mRNA transkriptleri, sadece ihtiyaç duyulduğunda üretilir ve genellikle çok kısa ömürlü olur. Dahası, kromozomun üzerinde de yer almazlar ve hatta bazı durumlarda çekirdekte dahi bulunmayabilirler – yani transkript nihai şeklini ancak asıl transkript sitoplazmaya girdikten sonra da alabilir. (Şekil 7)[31]

PROTEİN İŞLEVİNİN DÜZENLENMESİ

RNA redaksiyonunun karmaşık şekillerde gerçekleştiğinin keşfedilmesi, proteinlerle genler arasında basit bir ilişkinin bulunabileceği umutlarını büyük ölçüde azalttı. Ancak gen işlevini anlamakta karşılaşılan güçlükler, protein sentezinin düzene konması ile sona ermez. Bazı açılardan, proteinin sentezlenmesi, gen işlevi öyküsünün sadece başlangıcı sayılır. Öykünün kalan kısmı, proteinin işlevi ve bu işlevin ne şekilde düzenlendiği konuları üzerine yoğunlaşır.

Proteinin amino asit sekansının belirlenmesiyle genin işlevinin tanımlanmış olduğu varsayımı, proteinin içinde bulunduğu şartlara bağlı olarak çok çeşitli işlevler gösterebileceği şeklindeki sağlam bir temele oturtulmuş gerçeği göz ardı eder. Bizzat

31. G. M. Malacinski ve D. Freifelder, RNA redaksiyonuna ilişkin tartışmalarında (1998), s. 329, şöyle yazar: "Transkripsiyon sırasında veya sonrasında meydana gelen bu değişikliğin çekirdekte mi sitoplazmada mı gerçekleştiği henüz belirlenmemiş durumdadır."



Şekil 7: Protein sentezi. Protein sentezi üç bölüme ayrılabilir: (1) Primer transkripti oluşturma (transkripsiyon): DNA ikili sarmalının bir şeridi, RNA polimeraz tarafından elçi RNA'yı (primer mRNA) sentezlemek için kalıp olarak kullanılır. (2) Kesip-birleştirme ve redaksiyon: Protein sentezi başlamadan önce, bu proteine karşılık düşen primer mRNA, çekirdekten sitoplazmaya göç eder. Bu süreç sırasında primer mRNA, kesip-birleştirme ve redaksiyon yoluyla, amino asit sekansına tercüme edilmeye hazır olgun mRNA'ya dönüştürülür. (3) Tercüme: Ribozom, sadece başlatıcı (*initiator*) tRNA tarafından tanınan başlatıcı kodondan (AUG) mRNA'ya bağlanır. Ribozom, protein sentezinin uzatma safhasına geçer. Bu evre boyunca, tRNA'ya bağlı bir amino asitten oluşan kompleksler birbiri ardından (tRNA antikodonuyla tamamlayıcı bir baz ikilisi oluşturan) mRNA'daki uygun kodona bağlanır. Ribozom mRNA boyunca kodondan kodona ilerler. En sonunda, bir çözücü (*release factor*), sonlandırma kodonuna bağlanarak tercümeye son verir ve polipeptitin tümünü ribozomdan ayırır. (Nick Thorkelson)

protein işlevinin hücresel düzenlemeye tabi olduğuna dair ilk kanıt 1963'te, iki yıl önce operon modelini sunan grubun allosterik etkileri keşfetmesiyle ortaya çıkmıştır.[32] Proteinlerin de kendi düzenleyici bölgeleri vardır ve *allosteri* terimi, başka belli (efektör) moleküllerin bu bölgelere bağlanması sonucu proteinin üç boyutlu yapısında meydana gelen değişimleri tanımlar. Şekildeki değişim de proteinin işlev ve etkinliğinde değişikliğe yol açar. Dolayısıyla allosteri, protein işlevini düzenleyen özel bir mekanizmayı adlandırır ve ilk kez tanımlanmasından sonraki otuz yıl içerisinde bu mekanizmanın pek çok proteinde etkili olduğu bulunmuştur.

Ayrıca aynı dönemdeki araştırmalar, protein işlevini düzenleyen çok sayıda başka mekanizmanın da tanımlanmasını sağlamıştır. Sonuç olarak, moleküler biyologlar güncelleştirilmiş "bir gen-birçok protein" yaklaşımına şu uyarıyı da eklemek zorunda kalmışlardır: Bir protein-birçok işlev. Constance Jeffery, çok sayıda işlevi olan proteinlere, *çokişlevli* (*moonlighting*) *proteinler* adını vermiştir: "Bu proteinlerin üstlendiği çok sayıdaki işlev, hücrenin karmaşıklığına yeni bir boyut daha ekler ve hücrelere pek çok açıdan yarar sağlar. Ancak hücreler, bu proteinlerin birbirinden farklı işlevleri arasından seçim yapabilmek için incelikli mekanizmalar geliştirmek zorunda kalmışlardır."[33]

Bu tür üst düzey mekanizmaların gerçekten evrim sonucu ortaya çıkmış olduğunu nerden biliyoruz? Cevap çok basit: Organizmaların –pek çok seçeneğin ve "yanlış" seçim olasılığının varlığına rağmen– çeşitli aşamaları kat ederek ilerleyen tipik gelişimlerindeki belirgin düzen ve hassasiyet bu mekanizmaların varlığının kanıtıdır.

32. Monod, J., Changeaux, J. P. ve Jacob, F. (1963). Bu çalışmanın olağanüstü bir tarihsel analizi için bkz. Creager, A. N. H. ve Gaudilliere, J. P. (1996).
33. Jeffery, C. J. (1999), s. 453.

BAŞI DERTTE BİR KAVRAM

Biyoloji tarihçisi ve felsefecisi Richard Burian 1985'de şu gözlemini dile getiriyordu: "DNA'nın yapısı kesin bir gerçektir; ama genin ne olduğu konusunda tek bir gerçek yoktur."[34] O zamandan bu yana durum daha da kötüleşmiştir. Belirli genlerin tanımlanması, haritalanması ve sekanslarının saptanması alanındaki büyük gelişmelerin sonucunda genetik maddenin yapısı ve işlevi hakkında olağanüstü ölçüde çok şey öğrendik; ancak öğrendiklerimizin birçoğu, başlangıçtaki tablomuzun çerçevesinin dışına düşüyor. Elde edilen yeni verilerin beraberinde getirmiş olduğu karmaşık sorunların sayısı çok yüksektir ve benim bu bölümde ele almış olduklarım, buzdağının görünen kısmıdır sadece. Birlikte ele alındıklarında bu sorunlar –ister yapısal, ister işlevsel bir birim olarak– bizzat "gen" kavramını karman çorman bir hale getirme tehdidini içlerinde barındırırlar.

Sekans analizinden kaynaklanan teknikler ve veriler, parçalı genlerin yanı sıra, tekrarlanan (*repeated*) genlerin, çakışan (*overlapping*) genlerin, kriptik (*cryptic*) DNA'nın, antisens transkripsiyonun, yuvalanmış (*nested*) genlerin ve (transkripsiyonun alternatif bölgelerden ve değişken kriterlere bağlı olarak başlatılmasını sağlayan) çoğul promotörlerin ortaya konmasına olanak sağlamıştır. Tüm bu çeşitlemeler, geni yapısal bir birim olarak tanımlama görevini fazlasıyla güçleştirmiştir.

Benzer bir biçimde, primer transkripsiyonun maruz kaldığı kapsamlı redaksiyon sürecinin, protein sentezi düzeyinde iş gören düzenleyici mekanizmaların ve hatta protein işlevi düzeyinde iş gören başka düzenleyici mekanizmaların keşfedilmesi, genin kesin bir işlevsel tanımını yapma çabalarımızı güçleştirmektedir. Peter Portin'in de gözlemlemiş olduğu gibi, "Genetik mad-

34. Burian, R. M. (1985), s. 37.

denin yapısı ve işlevi hakkındaki bilgilerimiz, onu tanımlamak için geleneksel olarak kullanageldiğimiz terminolojiyi aşmış durumdadır. Analizin ilk evrelerinde önemli bir yer tutmuş olan eski gen teriminin artık yararlı olmadığını söyleyebiliriz."[35] Moleküler genetiğin ön saflarında çalışan William Gelbart da, genin "zamanı dolmuş bir kavram" olabileceği konusunda hemfikirdir. Gelbart şöyle yazar: "Kromozomların aksine, genler fiziksel nesneler değil, geçmiş yıllar boyunca büyük bir tarihsel yük sırtlamış olan kavramlardır." Elbette ki gen kavramı, biyolojik fenomenler hakkında şu anki anlayışımıza ulaşmamızda belirleyici bir rol oynamıştır; ama Gelbart'a göre bugün "'gen' teriminin kullanılmasının... anlayışımızın önünde aslında bir engel oluşturduğu bir noktaya varmış olabiliriz."[36]

Bu durum, günümüz koşullarında hafif bir ironinin ötesinde bir şeydir, çünkü tarihinin hiçbir anında gen terimi gerek bilimsel gerekse popüler basında böylesi bir şöhrete ulaşmamıştır. Her gün "hastalığa sebep olan" yeni genlerin keşfedildiğini, bunlara karşılık düşen "genetik" hastalıklar listesinin de sürekli uzadığını görüyoruz.[37] Benzer şekilde, daha önceleri iradi ya da kültürel kökenli olduğu düşünülen insan davranışlarının büyük bir kısmının, genlerimizin ürünü olduğu söyleniyor. Şüphesiz ki, genetik mutasyonların (aralarında pek çok davranış bozukluğunun da bulunduğu) birçok hastalığın ortaya çıkmasında oynadığı rolün anlaşılmasında şaşırtıcı ilerlemeler gözlenmiştir. Bugün birçok rahatsızlık, kesin bir biçimde belirli genlerdeki mutasyonlara bağlanmaktadır. En basit ve en açık vakalar (başta Tay-Sachs, Corea Huntington, sistik fibroz, thalassemi, fenilketonüri olmak üzere) tek bir gene bağlı hastalıklardır. Bu tür örnekler na-

35. Portin, P. (1993), s. 208. 36. Gelbart, W. (1998), s. 660.

37. Günümüzde "genetik hastalık" kategorisi, terimin genel anlamında –yani eşey hattı (*germ line*) üzerinden aktarılma anlamında– ancak çok ender durumlarda genetik olarak tanımlanabilecek vakaları da (kanser gibi) içerecek şekilde genişlemiş bulunuyor.

dirdir; ancak bu açık vakalarda bile, kusurlu geni hastalığın ortaya çıkışına bağlayan süreç hakkında anlaşılması gereken çok şey vardır.

Birden çok genin rol oynadığı bilinen (belli tür kalp hastalıkları, inme, psikozlar, şeker hastalıkları gibi) durumlar söz konusu olduğunda bugünkü anlayışın sınırları çok daha belirgindir. Sonuç şudur ki, bir yandan genetik riskleri saptama konusunda olağanüstü biçimde ustalaşılırken, diğer yandan tıbbi açıdan anlamlı –ve daha on yıl önce, yeni teşhis tekniklerinin hemen ardından gelmesi beklenen– yararların sağlanması ümidi sürekli olarak daha uzak bir geleceğe ertelenmektedir. Oxford Üniversitesi Moleküler Tıp Enstitüsü Başkanı D. J. Weatherall'un da belirttiği gibi, "Genleri yeni bir çevreye aktarmak ve... görevlerini, tüm incelikli düzenleyici mekanizmalar dahil olmak üzere, yapmaları için onları ayartmak, moleküler genetikçiler için fazlasıyla zor bir görev olma niteliğini hâlâ sürdürmektedir."[38] Zorluğun bir bölümü, elbette ki, genlerin *ne yaptığını* anlamaktan kaynaklanır.

Bir başka deyişle, genetik tarama ile tıbbi yarar arasında olduğu söylenen tedavi boşluğunun ardında, düzenleyici dinamiklerin, bugün bizzat gen kavramını tehlikeye atan karmaşıklığı bulunur. Doğrusu "ironi" sözcüğü, bugünkü durumumuzun uyumsuzluklarını tanımlamak için çok zayıf kalıyor olabilir. Çünkü gerçek şudur ki, gen söyleminin biyoloji alanındaki söyleme çok güçlü bir biçimde hâkim hale gelmiş olduğu şu anda, moleküler biyolojideki yeni analitik tekniklerin gözüpekliği ve bu teknikler sayesinde yapılmış olan buluşların cüssesi, gen kavramını çökmenin eşiğine getirmiştir. Bugün gen nedir? Pratik içerisindeki biyologların günümüzde bu kavramı nasıl kullandıklarına bakarsak, genin pek çok şey haline gelmiş olduğunu görürüz. Gen artık tek bir varlık değildir; sadece içinde kullanıldığı özgül deney-

38. Weatherall, D. J. (1997), s. 4.

sel bağlam tarafından tanımlanan çok esnek bir sözcük haline gelmiştir.

Rheinberger ve diğer tarihçilerin bizlere hatırlattığı gibi, gen kavramı hiçbir zaman "bütünlüklü, açıklayıcı ve açık" olmamış olabilir.[39] Aynı şekilde, tarihi boyunca hiçbir zaman istikrarlı olmamış olduğu da öne sürülebilir. Ancak, bana kalırsa, bugünü geçmişten açıkça ayıran bir özellik var: Yaşamı boyunca geçirmiş olduğu çok sayıda değişim ve dönüşümler esnasında gen kavramının başına bela olan her türlü tanımsal güçlüğü, kavramın sınırları içinde tutmak geçmişte her zaman mümkün olabilmişti; hatta içsel uyumsuzluğun üstünün örtülmesinin, gerek deneysel gerekse mesleki açıdan işlevsel olmuş olduğu bile söylenebilir. Günümüzün ayırt edici özelliği, moleküler biyolojideki ilerlemelerin bu tarihi suskunluğu kırmayı mümkün hale getirmiş olmasıdır.

Kısa bir süre önce ulaşılabilir hale gelmiş olan sekans enformasyonu, bu gelişme açısından özel bir değer taşır. İnsan Genom Projesi başlangıçta koymuş olduğu hedeflerine yaklaştıkça, genom zincirini bilmenin organizmayı anlamak için yeterli olacağını ümit edenler hayal kırıklığına uğramış olabilirler. Fakat bu umutların safdilliğini açığa çıkartarak organizmaların nasıl geliştiğini, işlevde bulunduklarını ve evrim geçirdiğini anlamamızı sağlayacak daha gerçekçi bir yol izlemeye başlamamızda HGP paha biçilmez katkılarda bulunmuştur. Bugün, tarihsel olarak tek bir varlığa, gene atfedilmiş pek çok farklı özellik arasında açık ve kanıtlanabilir boşluklar bulunmuş durumdadır. Bu boşlukların açığa çıkartılmasına elbette ki farklı türden araştırmalar katkıda bulunmuştur, ancak sekansa ilişkin yeni verilerin rolü bu konuda şüphe götürmez bir öneme sahiptir.

Yine de çıkarılan ders çok ağırdır. *Gen* kavramının ilk kez kullanılışından bu yana, genin fiziksel gerçekliğine duyulan gü-

39. Rheinberger, H. J. (1995).

vene her zaman, yapı, maddi bileşim ve işlevin –bu ister ipe dizili bir boncuk ister DNA'nın bir bölümü olsun– tek bir nesneye ait özellikler olduğu görüşü eşlik etmiştir. Bugün, hasar görmüş olan şey işte bu özdeşliktir. Sadece işlevin yapı ile bire bir örtüşmediğini değil, aynı zamanda bu işlevin kromozom üzerindeki belirli ve önceden belirlenmiş bir lokusdan farklı bir şey olarak görülmesi gerektiğini de öğrenmiş durumdayız. Geni hâlâ işlevsel bir birim olarak düşünebildiğimiz ölçüde, bu gen (bunu *işlevsel gen* olarak da adlandırabiliriz), aktarım birimiyle, yani kuşaklararası hafızadan sorumlu olan (ya da en azından onunla ilintili sayılan) varlıkla özdeş olarak görülemez. Hatta işlevsel genin hiçbir sabitliği olmayabilir: Varlığı genellikle, organizmanın bütününün işlevsel dinamiklerine hassas bir biçimde bağlı, hem geçici hem de rastlantısaldır.[40]

Dolayısıyla bu bölümün ana fikri, 1. bölümünkine oldukça benziyor. 1. bölümde, genetik istikrarın kaynağının statik bir varlığın yapısında bulunmadığını, bizzat bu istikrarın dinamik bir sürecin ürünü olduğunu öğrenmiştik. Bu bölümde ise gen işlevinin de dinamik bir bağlam içerisinde görülmesi gerektiğini öğrendik. Biyolojik işlev, genlerin değil proteinlerin etkinliklerine bağlı olduğu için, bir gen-bir protein varsayımının çökmesi, gen olarak kabul edilegelmiş olan yapısal birime işlev atfetme olasılığını ciddi bir biçimde devre dışı bırakır. İşlevsel bir birim (örneğin kesilip-birleştirilip redakte edilmiş mRNA sekansı) olarak yeniden yorumlanması durumundaysa, gen artık hücre içi ve hücrelerarası organizasyonları belirleyen süreçlerin üzerinde ve onlardan ayrı bir şey olarak düşünülemez. Karmaşık, kendi kendini düzenleyen, dinamik bir sistemin etkinliği tarafından meydana getirilen ve tanımlanan süreçlerin bir parçası ve yapı taşı-

40. Burada "yapısal gen" ile "işlevsel gen" arasında yaptığım ayrım, kabaca Paul Griffiths ile Eva Neumann-Held'in "evrimsel gen" ile "moleküler gen" arasında yaptığı ayrıma karşılık gelmektedir (1999).

dır bu gen. Bu sistem içerisinde, miras alınmış olan DNA, sistem için çok önemli ve kesinlikle gerekli olan hammaddeyi sağlar; ancak yaptığı bundan öteye geçmez.[41]

Kısaca, son yıllarda artan kanıtlar geni birbirinden çok farklı (en az) iki tür varlık olarak düşünmeye zorlamaktadır bizi: İlk olarak, aslına sadık bir biçimde kuşaktan kuşağa aktarılabilmesi için hücrenin moleküler mekanizması tarafından ayakta tutulan yapısal bir varlık; ikinci olarak da (kendisinden orijinal protein sekanslarının elde edildiği yapısal genin içlerinden sadece biri olduğu) pek çok oyuncu arasındaki dinamik etkileşimin sonucunda ortaya çıkan işlevsel bir varlık. Ya da biraz farklı bir biçimde ifade edecek olursak: Bir yapısal genin işlevi, salt sekansına değil, aynı zamanda genetik bağlamına, içinde yer aldığı (kendisi de gelişimsel düzenlemeye tabi olan) kromozom yapısına ve gelişimine özgü sitoplazma ve çekirdek bağlamına da bağlıdır.[42]

Bugün moleküler biyologların ilgisi asıl olarak –aralarında genomun başka yerlerinde bulunan düzenleyici sekanslar, çok sayıdaki diğer yapısal ve düzenleyici genin ürünleri ve canlı hücrenin karmaşık sinyal şebekesinin de bulunduğu– diğer pek çok oyuncunun nasıl iyi işleyen ve güvenilir bir bütün halinde örgütlenmiş olduğu sorusuna yönelmiş durumdadır. Hatta günümüzün sorusu, 1969'da Howard Pattee'nin çok farklı bir bağlamda sorduğu sorunun başka türlü bir ifadesi olarak görülebilir: Sekans, nasıl gen haline gelir?[43]

Okuyucu her şeyin ne kadar zorlaşmış olduğunu elbette ki fark edecektir. Bunun bir nedeni, bizzat hikâyenin çok karmaşık bir hale gelmiş olmasıdır; ancak diğer bir neden bizzat *gen* kav-

41. Bu konulara felsefi açıdan yaklaşabilmeye yardımcı olacak bir giriş için bkz. Sterelny, K. ve Griffiths, P. E. (1999).

42. Bkz. Strohmann, R. (1997); Duboule, D. (1997).

43. Pattee'nin sorusu aslında şöyleydi: "Molekül, nasıl mesaj haline gelir?" Bkz. Pattee, H. (1969).

ramının kullanımının, kendi açıklanışının önünde artık bir engel haline gelmiş olması olabilir. 1911'de, Johannsen "uygun küçük sözcük"ünü İngilizce konuşan okurlarına ilk kez takdim ettiğinde, eski kavramlar artık görevlerini yerine getiremediği ve düşüncelerimizi çok güçlü bir biçimde kısıtladığı için yeni bir terminolojinin zorunlu olduğuna inanıyordu: "Dilin, düşüncelerimizi ifade etme –ya da gizleme– isteğimize hizmet eden uşağımız olmakla kalmadığı, varolan kelimelere bağlı anlamlar yoluyla üzerimizde hâkimiyet kuran efendimiz de olabileceği açık bir gerçektir."[44] Belki bugün Johannsen'in söylediğine benzer bir durumdayız. Belki de yeni sözcükler icat etmenin zamanı geldi.

44. Johannsen, W. (1911), s. 132.

3

GENETİK PROGRAM KAVRAMI: ORGANİZMA NASIL YAPILIR?

Biyolojinin temel sorununu, yani tek bir hücrenin, döllenmiş yumurtanın, değişik türde çok sayıda hücreden oluşan erişkin bir canlıyı nasıl meydana getirdiği sorusunu doğrudan ele almanın zamanı gelmiştir. Biyologlar, biyoloji diye bir bilimin ortaya çıkışından itibaren, gelişim diye bildiğimiz bu süreci betimlemiş ve bunun üzerine kafa yormuşlardır. Bizzat yaşamın doğasını yeterince anlamamış olduğumuz için bu sürecin doğası da hep bir sır olarak kalmıştır. Ancak bugün durum farklı. Hücrenin tüm yaşamı için gerekli talimatların bütün hücrelerin kromozomlarındaki DNA'da yazılı olarak bulunduğunu ve bu talimatların da, hücrenin hazır bulunan maddeleri daha fazla hücre üretmeye uygun metabolitlere dönüştürmekte kullandığı çok çeşitli enzim moleküllerinin nasıl yapılacağının tarifini içerdiğini biliyoruz. Bu, moleküler biyolojinin bize sunduğu yaşam tablosudur, genel bir tablodur; bütün varlıkların bütün hücrelerine uyar, bütün hücrelerde benzer olan yönü betimler. Ancak insanlar ve bezelyeler gibi daha üst düzey varlıklar, farklı türden hücrelere sahiptir. Moleküler biyolojinin, aynı bedendeki farklı hücrelerin neden birbirlerinden farklı olduğu ve bu farklılıkların nasıl meydana geldiği konusunda bize neler söyleyebileceğini araştırmanın zamanı gelmiştir.

JAMES BONNER, *The Molecular Biology of Development* (Gelişimin Moleküler Biyolojisi) (1965)

İKİNCİ bölümü, birtakım yeni sözcükler icat etme talebiyle bitirdim; ama moleküler biyolojinin en önemli dilsel yeniliklerinden birine, yani "genetik program" kavramına değinmeyi ihmal ettim. Bu ifade, kullanıma girmesiyle birlikte klasik ve moleküler genetik arasına çok önemli bir ayrım çizgisi çekmiş ve o günden bu yana da muazzam bir popülerlik kazanmıştır. Gerçekten de genetik program, genelde biyolojik gelişimi açıklayan temel bir kavram –hatta *tek* temel kavram– olarak algılanır hale gelmiştir, Genetik program tam olarak *nedir* ve gelişimi açıkladığı ne anlamda söylenebilir?

İkinci bölümde olduğu gibi burada da işlev sorunuyla ilgileneceğim, ancak odak noktam tek tek genlerin işlevinden ziyade bir bütün olarak genomun işlevi olacak. Ele alacağım sorun, bir enzimin yapımından çok bir organizmanın yapımıyla ilgilidir. Çünkü bir gen ile bir protein arasında basit bir mütekabiliyet kurabilsek bile, proteinler ile organizma arasındaki uçurumun üzerinde hâlâ bir köprü kurmamız gerekecektir: Farklı proteinlerin salt birikerek artmasıyla nasıl oluyor da bir organizma inşa edilebiliyor? İleride de göreceğimiz gibi, bu soru yine düzenleme kavramından ne anladığımıza bağlıdır; ancak bu defa, düzenleme kavramının doğasında varolduğu izlenimini veren etkenlik konusunu (yani düzenlemeden sorumlu bir denetleyici merci varsayımını) daha dolaysız bir şekilde ele almak istiyorum. Sorum şu: Böyle bir etken nereye yerleşmiş olabilir?

Ancak düzenlemeden bahsetmemiz bile öyküde bir şeyleri atlamış olduğumuz anlamına gelir. İlk olarak şu soruyu sormak zorundayız: Genetik program ve genetik düzenleyici mekanizmalar kavramları geliştirilmeden önce genetikçiler, bir organizmanın yapımını kafalarında nasıl canlandırıyorlardı? Bu soruyu cevaplamak için, bir kez daha gen etkinliği ifadesinden başlayarak, önceki kuşak genetikçilerin kullanmak zorunda kaldığı terim ve kavramlara bakmak zorundayız.

"GEN ETKİNLİĞİ"NDEN "GEN AKTİVASYONU"NA

Gen etkinliği söyleminin ima ettiği şey, salt bireysel bir genin bireysel bir özelliğin (bir "karakterin") oluşumuna yol açtığı düşüncesinden ibaret olmayıp, organizmanın gelişiminin birçok farklı genin etkinliğinin bir tür toplamı olarak görülebileceği idi. Böyle bir varsayımın açıkça formüle edilmiş olması beklenmemelidir; ancak Alfred H. Sturtevant'ın embriyogenez sorununu yeniden dile getiren klasik ifadesi buna oldukça yaklaşır. Morgan'ın grubundan bir genetikçi olan Sturtevant, 1932'deki Uluslararası Genetik Kongresi'ne sunduğu "Genlerin Gelişimsel Etkileri" başlıklı tebliğine şu gözlemle başlamıştır: "Biyolojinin temel sorunlarından biri farklılaşmadır –bir yumurta, gelişerek çok hücreli karmaşık bir organizma haline nasıl gelir? Bu hiç şüphesiz embriyolojinin geleneksel temel sorunudur; ancak bu sorun genetik biliminde de şöyle bir soru olarak ortaya çıkar: 'Genler etkilerini nasıl oluşturur?'"[1] Sturtevant, genetiğin bu soruyu yanıtlamanın bir yolunu sunduğunu da öne sürer: "Çoğu durumda, bir genin doğrudan etkinliği ile genetikçinin bir karakter olarak ele aldığı nihai ürün arasında bir reaksiyon zincirinin bulunduğu açıktır." Dolayısıyla genetikçinin görevi de açıktır: Bu "reaksiyon zincirlerinin halkalarını tek tek açığa çıkarmak".[2] Böyle bir analiz, genlerin etkilerini nasıl oluşturduğu sorusunu yanıtlamamızı ve dolayısıyla da embriyolojinin temel sorununu çözmemizi sağlayacaktır. Çünkü muhtemelen, eğer tek bir genin etkinliği, bazı "reaksiyon zinciri"leri yoluyla, tek bir özelliğin oluşumuna yol açıyorsa, bütün bir gen kümesi de organizmanın tamamının oluşumuna yol açmalıdır.

Böyle bir varsayım, en basitinden, genler arasındaki etkileşimi aşikâr biçimde göz ardı ediyordu ve bu nedenle Ernst Mayr

1. Sturtevant, A. H. (1932), s. 304. 2. *A.g.y.*, s. 307.

bu tür düşünme tarzına, meşhur "fasulye çuvalı genetiği" lakabını yakıştırdı.[3] Mayr'ın eleştirisi, populasyon genetiğini hedef alıyordu; ancak gelişim biyologları fasulye çuvalı genetiğinin kusurlarıyla daha da belirgin bir biçimde karşı karşıyaydı. Mayr'ın eleştirilerinden çok önce Morgan meslektaşlarını, sadece gen etkinliğinin birikerek artan etkilerini temel alan bir yaklaşımın gelişimi açıklamakta yeterli olmayacağı konusunda uyarmıştı. Daha 1934'te, destekleyici bir varsayıma –örneğin, genlerin değişken şekillerde etkinlik gösterdiği, gelişimin değişik aşamalarında kendileri genetik nitelikte olmayabilen başka öğeler tarafından eyleme geçirildikleri varsayımına– gerek duyulduğunu açıkça görmüştü. Ne var ki Morgan'ın farklılaştırıcı (*differential*) gen aktivasyonu önerisi, ancak 1950'lerin ortalarında genetikçiler arasında kök salmaya başladı.

Bazı araştırmacılara göre bu önerinin kabul görmesini sağlayan en önemli itici güç Wolfgang Beermann ve arkadaşlarının 1950'lerin başında, Max Planck Deniz Biyolojisi Enstitüsü'nde yaptıkları sitolojik araştırmalardan kaynaklanmıştı. Mikroskobik çalışmalar yirmi yıl önce, *Sirkesineği*'nin dev tükürük bezi kromozomları üzerindeki farklı çizgileri açığa çıkarmış ve bu tür çizgilerin varlığı o zamanlar genlerin fiziksel gerçekliğinin güçlü bir kanıtı olarak kabul edilmişti. Beermann ve arkadaşları da *Chironomus* cinsi sineğin çok sayıda farklı dokusunda bulunan benzer dev (politen) kromozomların yapısındaki çeşitlemeleri inceleyerek, tekil lokuslardaki, söz konusu dokuya özgüymüş gibi görünen yapısal değişiklikleri –ya da "şişmeleri" (*puffing*)– görsel olarak doğrudan kanıtlamayı başardılar.

Beermann bulduğu sonuçları, 1956'daki Cold Spring Harbor Sempozyumu'nda, Amerikalı genetikçiler topluluğuna şöyle sunmuştu: "Göründüğü kadarıyla şişme, gen lokuslarının etkinliğindeki değişimlere, büyük ihtimalle de artışa işaret etmekte-

3. Bu tabir ilk defa E. Mayr tarafından kullanılmıştır (1959).

dir. Dolayısıyla farklı işlevlere sahip hücrelerin çekirdeklerindeki farklılaşma, kromozomlar boyunca gözlenen kendine özgü farklı aktivasyon örüntüleri ile kendini gösterir."[4] İşte nihayet genlerin salt etkinlikte bulunmayıp, farklılaştırıcı aktivasyona da maruz kaldıkları şüphe götürmez bir şekilde kanıtlanmıştı ve bu gerçeğin, genetik ile gelişim arasındaki ilişkiyle olan bağlantısı da açıktı. Belki de en çok, gelişimsel bağlamın gen etkinliğini anlamadaki önemine zaten ikna olmuş olanlar için böyleydi bu.

O tarihlerde C. H. Waddington, genetiğe gelişimsel açıdan yaklaşan anlayışın önde gelen sözcülerinden biriydi. 1930'lardan beri çalışmalarını embriyoloji ile genetik arasında köprüler kurmaya yöneltmişti ve Beermann'ın bulguları yayımlandığında da bunlara ilk ilgi gösterenlerden biri olmuştu. 1954'te gelişim fizyolojisi üzerine yazdığı bir makalede şöyle diyordu: "Anlamaya çalışmamız gereken temel gerçek şudur ki, vücuttaki farklı hücreler, muhtemelen aynı genleri içeriyorlarsa da, farklılaşarak gayet farklı dokular haline gelirler. Temel mekanizma, yumurtanın çeşitli bölgelerine özelliklerini veren farklı sitoplazmaların ya da ooplazmaların, çekirdek üzerinde farklılaştırıcı etki göstererek, bir bölgede belli genlerin, başka yerlerdeyse başka genlerin etkinliğini teşvik etmelerini sağlayan bir mekanizma olmalıdır. Aslında tek tek genlerin belli zaman ve yerlerde böyle özel olarak aktivasyonu –örneğin Pavan'ın (1954), Mechelke'nin (1953) ve Beermann'ın (1952) *chironomid*lerin çeşitli dokularındaki politen kromozomlar üzerine yaptıkları önemli çalışmaların belgelediği gibi– bazı uygun durumlarda açıkça gözlemlenebilir. Bu durumda, genlerin farklılaştırıcı aktivasyonu olgusundan şüphe etmek pek de anlamlı değildir."

Soru şudur: Bu süreci kafamızda nasıl canlandırabiliriz? Waddington, bu konu hakkında "şu ana kadar çok az tartışılmış" olduğuna dikkat çekmiş ve yanıtın nerede aranabileceğine işaret et-

4. Beermann, W. (1956), s. 222.

miştir: "İş başında olduğu düşünülebilecek sayısız türde farklı kinetik sistem vardır." Daha belirli bir tablo sunmak için de "bunların basit olanlarının incelenmesi"ni önermiştir.[5] Kısacası Waddington, (Max Delbrück'ün daha önce sitoplazmik genler varsayımına bir alternatif olarak önerdiğine benzer bir yaklaşımla) etkileşim halindeki metabolik süreçlerin sabit durumlarını incelemenin, "ne tür bir sistemle karşı karşıya olduğumuz" konusunda bize bir fikir verebileceğini ileri sürmüştür.[6]

Ancak Waddington'un 1950'lerdeki etkileri, özellikle de Amerikalı genetikçiler arasında sınırlıydı.[7] Hatta Waddington'un gelişim genetiğine yaptığı katkıların bugün o zamana oranla çok daha fazla takdir edildiği bile söylenebilir. Tüm yaşamı boyunca Waddington hep sınırların ötesinde kalmıştı. Bir ayağı genetikte, bir ayağı embriyolojide olan Waddington her iki dalda da ana akım içinde yer almadı; ayrıca yeni bir alan olan moleküler biyolojiye de katılmadı. Bununla birlikte, Alfred North Whitehead' in sadık bir izleyicisi olarak, "genlerin genetik kuramı" diye nitelendirdiği kuramı sürekli eleştirmiş ve bütün yaşamı boyunca bu kuramı, daha dinamik ve sürece ağırlık veren "epigenetik kuram" ile tamamlamanın yollarını aramıştır.[8] Son olarak da Waddington'ın, çağdaşlarının katı ampirik eğilimlerine son derece aykırı bir tavırla kuramsal spekülasyonlara ilgi gösterdiğini de belirtmek gerekir.[9]

Her şeye rağmen Waddington'ı harekete geçirmiş olan düşün-

5. Waddington, C. H. (1954), s. 114-5.

6. Birinci Bölümdeki, Delbrück'ün birden çok sabit durum analizine ilişkin tartışmaya bkz. Waddington. C. H. (1954), s. 115-6.

7. Bkz. 4. Bölüm, n. 36. 8. Waddington, C. H. (1948).

9. Waddington, 1930, 1940 ve hatta 1950'ler boyunca aktif bir deneyci olmasına rağmen, ilgisi 1950'lerin sonunda esas olarak "kuramsal biyoloji"nin yeniden canlandırılması fikrine yönelmiştir. 1960'ların sonuna doğru da, Uluslararası Biyoloji Bilimleri Birliği'nin sponsorluğunda "Kuramsal Biyoloji Üzerine Sempozyumlar" adlı bir dizi toplantı düzenlemiştir. (Waddington, C. H., 1968-72).

celerden bazıları en sonunda kök salmayı başardı ve 1960'ların başında gen etkinliği söyleminin literatürdeki yerini büyük ölçüde gen aktivasyonuna ilişkin yeni söyleme bıraktığı gözlendi: Genler her zaman etkinlikte bulunmaz, tersine belirli uyarımlara tepki olarak devreye sokulup devreden çıkarılmaları ("açılıp kapanmaları" [turn on/off]) gerekir. Ancak farklılaştırıcı gen aktivasyonu kavramının moleküler genetik tarihine girdiği asıl yolun Waddington ile pek ilgisi yoktur; ayrıca genelde anlatılan öyküye bakılırsa, Beermann'ın ortaya attığı kanıtlar bile ikincil bir rol oynamıştır. Dönemin (özellikle Anglo-Amerikan dünyasındaki) genetikçilerinin çoğu için, gen aktivasyonuna duyulan bu yeni ilginin itici gücü biyolojik gelişim alanındaki sitolojik ya da genetik araştırmalardan değil, bakteri uyumu üzerine yapılan biyokimyasal ve genetik araştırmalardan kaynaklanmıştı. İşte bu noktada, François Jacob ve Jacques Monod'nun ikinci bölümde ele almış olduğumuz çalışmaları olağanüstü bir öneme sahiptir. Çalışmaları sadece gen düzenlemesi olgusunun varlığını göstermekle kalmamış, aynı zamanda bu düzenlemede rol oynayan mekanizmaları da tanımlamıştır.

Jacob ve Monod'nun gen düzenlemesi analizi, her açıdan moleküler biyolojinin erken dönemindeki en büyük başarılardan biri olarak kabul edilmelidir; ancak bu tür bir düzenlemenin nasıl gerçekleştirildiğine ilişkin açıklamalarının etkisi belki bundan da büyük olmuştur. Jacob ve Monod bu mekanizmaları, "gen düzenlemesi mekanizmaları" değil de "genetik düzenleyici mekanizmalar" olarak adlandırarak bu tür mekanizmaların bizatihi genetik olduğunu ileri sürmüş ve genlerin ne zaman ve nerede etkinlikte bulunacaklarına ilişkin komutların genetik olmayan faktörlere bağlı olabileceğini savunan her türlü yaklaşımı bir kenara atmışlardır. *Journal of Molecular Biology*'deki makalelerini şöyle bitirirler: "Düzenleyici ve operatör genlerin bulunmasıyla... genomun sadece bir dizi plan değil, aynı zamanda protein sentezine ilişkin koordine bir program ve bu programın uygulan-

masını kontrol edecek araçlar da içerdiği ortaya çıkmıştır."[10]

Tıpkı Beermann gibi Waddinngton için de farklılaştırıcı gen aktivasyonu, genlerin özerkliğine, hatta muhtemelen nedensel etkenler olarak sahip oldukları önceliğe de potansiyel bir meydan okuma içermekteydi. Oysa Jacob ve Monod, genlerin aktivasyona gerek duyabileceğini, ancak bu işi yapmak için başka genlerin –düzenleyici genler– hazır bulunduğunu öne sürüyordu. Jacob ve Monod'nun gene dayanan düzenleme mekanizmaları tanımı, genlerin tekrar sürücü koltuğuna oturtulmasını ve genetik kontrola ilişkin geleneksel beklentilerin de yoluna güvenle devam etmesini sağlamıştır.

GENETİK PROGRAM

Program terimi, bildiğim kadarıyla, moleküler biyoloji literatürüne ilk kez Jacob ve Monod'nun bu makalesiyle girmiş ve çok hızlı bir biçimde yaygınlaşmıştır.[11] Bu terim, gelişim konusundaki yaklaşımlar için, daha önceden kullanılan gen etkinliği kavramına göre belirgin avantajlara sahip yeni bir metafor sunmuştur. Program metaforu, daha önceki metaforun izin vermediği türden gen etkileşimlerine izin vermiş; bilgisayar bilimindeki yeni gelişmeler ile güçlü bir uyum sağlamış ve belki de en önemlisi, gen düzenlemesine ilişkin yeni araştırmaları kapsamı içine alabilmiştir. Ancak Jacob ve Monod'nun önerilerindeki yenilik, basit bir gelişim programı değil, tamamı genomda yer alan bir prog-

10. Jacob, F. ve Monod, J. (1961b), s. 354.

11. Aynı zamanlarda ve neredeyse kesinlikle bağımsız olarak, Ernst Mayr da (1 Şubat 1961'de MIT'te verilen bir dersten uyarlanan) "Biyolojide Neden ve Sonuç" hakkındaki makalesinde (1961) "program" fikrini ortaya atmıştır. Bu makalede Mayr şöyle yazar: "Her zigotta (döllenmiş yumurta hücresi), merkezi ve çevresel sinir sisteminin gelişimini kontrol eden bireysel ama aynı zamanda türe özgü DNA kodunun bütünü... bu bireyin davranış bilgisayarının *programı*dır" (Mayr, E., 1961, s. 1504).

ram düşüncesidir. Bir başka deyişle, bu yenilik "genetik program" düşüncesidir.

Jacob, birkaç yıl sonra yayımlanan, kalıtım konusundaki araştırmaların tarihine ilişkin büyük ilgi gören eserinde organizmayı "kalıtımı tarafından dikte edilmiş bir programın gerçekleştirilmesi" olarak tanımlamıştır.[12] Ayrıca, "kalıtım, kimyasal radikallerle kodlanmış bir program olarak tanımlandığında, [gelişim denen] paradoks ortadan kalkar" görüşünü savunmuştur.[13] Jacob'a göre, biyolojik gelişimde belirgin olarak gözlenen amaçlılığın kaynağı, nükleotit alfabesiyle yazılmış olan genetik programdı. Teleolojiyi (yani doğada nihai sebeplerin bulunduğu doktrinini), biyologların "onsuz yapamadığı, ama kamuya açık yerlerde onunla görünmeyi de istemediği" bir "metres" olarak tanımlayan meşhur benzetmeye göndermede bulunarak şöyle yazar: "Program kavramı, teleolojiyi saygın bir kadın haline getirmiştir."[14] Jacob, *program* terimini tanımlama gereğini duymamış, sadece şu gözlemle yetinmiştir: "Bu, elektronik bilgisayarlardan ödünç alınmış bir modeldir. Yumurtadaki genetik maddeyi, bilgisayarın manyetik bandıyla eşit sayar."[15]

Bilgisayarın, moleküler biyoloji için, "program" haricinde daha pek çok metaforun çıktığı paha biçilmez bir kaynak olmuş olduğu şüphe götürmez. Ancak genetik program kavramı tek başına bilgisayara atfedilemez. Bu analoji aklımızı ne denli çelerse çelsin, yumurtadaki genetik maddeyi bilgisayarın manyetik bandı ile eşitlemek, bu maddenin kodlanmış bir program içerdiği anlamına gelmez; örneğin bu maddenin, hücrede başka bir yerde bulunan bir program tarafından işlenecek kodlanmış verileri barındırdığı da pekâlâ düşünülebilir.[16] Gerçekten de, genetik programın moleküler biyologlar arasında böyle büyük bir popü-

12. Jacob, F. ([1970] 1976), s. 2. 13. *A.g.y.*, s. 4.
14. *A.g.y.*, s. 8-9. 15. *A.g.y.*, s. 9.
16. "Program" ve "veri" arasındaki ayrıma ilişkin tartışma için bkz. Atlan, H. ve Koppel, M. (1990).

lerlik kazandığı dönemde, program metaforu, bilgisayar mühendisleri ve gelişim biyologları arasında oldukça farklı bir şekilde de kullanılıyordu – gelişim programı şeklinde. Genetik programın aksine, gelişim programı belirli bölgelere (örneğin genoma) yerleşmiş olarak değil, döllenmiş yumurtanın her yerine yayılmış olarak düşünülüyordu.

Tek bir örneği ele alacak olursak, 1965'te enformasyon kuramı ve sibernetik alanlarında öğrenim gördüğü üniversiteden yeni mezun olmuş genç bir araştırmacı olan Michael Apter, gelişim biyoloğu Lewis Wolpert'ın grubuna katılarak bilgisayar programları ile genom arasında değil, bilgisayar programları ile (döllenmiş) yumurta arasında doğrudan bir analoji kurulması önerisinde bulunmuştu: "Eğer genler, belli proteinlerin nasıl yapılacağını belirleyen alt programa (*sub-routine*) benziyorsa... o zaman sitoplazma da, işlemlerin doğasını ve sırasını belirleyen, bu olayların hangi biçimde ortaya çıkacağını belirleyen sayılarla da bağlantılı ana programa benzer... Bu tür bir sistemde, direktifler belirlenmiş bölgelerde yer almaz; sistem, dinamik bir bütün olarak etkinlikte bulunur."[17] Ancak 1970'lerin ortalarında Wolpert bile genetik program görüşünü benimsemeye başlamıştı.[18]

Wolpert'i ve daha pek çok kişiyi ikna eden kanıt neydi? Belki de şöyle sormamız daha isabetli olabilir: Genetik program tam olarak *nedir*? Bitkilerdeki düzenleme biyokimyası ve fizyolojisi alanlarında uzman olan James Bonner, sorunu çok iyi bir biçimde ortaya koymuştur: "Program neden oluşur ve nerede yaşar?" 1965'te yazdığı *The Molecular Biology of Development* (Gelişimin Moleküler Biyolojisi) adlı kitabı, bu soruyu yanıtlamaya adanmıştır. Bonner'ın çabaları bugün pek çok açıdan eski moda gibi görünse de öğretici oldukları söylenebilir. Özellikle üstünde

17. Apter, M. J. ve Wolpert, L. (1965), s. 257. Ayrıca bkz. Apter, M. J. (1966) ve daha detaylı bir tartışma için Keller, E. F. (1995), 3. Bölüm ve Keller, E. F. (2000b).

18. Bkz. Wolpert, L. ve Lewis, J. H. (1975).

durmamız gereken nokta Bonner'ın, sorunun ikinci kısmını –programın nerede bulunduğunu– kolay ve hızlı bir biçimde yanıtlayışıdır; çünkü böylece Bonner bize, genoma yerleşmiş bir program varsayımının nasıl bu kadar hızlı ve yaygın bir başarı kazandığını anlamamızı sağlayacak fikirler sunar. Dolayısıyla, nasıl akıl yürüttüğünü anlamak için bu noktada biraz durmamız iyi olacaktır.

"GENETİK PROGRAM"IN ARDINDA YATAN MANTIK

Bonner, moleküler biyolojinin temel dogmasının bize sadece "bütün hücrelerin hangi açılardan benzer olduğunun tanımı"nı verdiğini kabul ederek yola çıkıyordu. Bu dogma, üst düzey organizmaların hücrelerinin nasıl farklılaştığını açıklamıyordu.[20] Bonner şöyle yazıyordu: "Üst düzey organizmaların özelleşmiş hücrelerinin her türü kendine has enzimler içerir; ancak her biri, genomik DNA'sında enformasyonu mevcut bütün enzimlerin sadece bir kısmını üretir." Ancak bunun hemen ardından belirmekte olan bir çözümün ilk adımları gelir: "Dolayısıyla açıktır ki, gelişim esnasında her bir genin hangi hücrelerde ve ne zamanlar etkin halde olacağını ve kendine has elçi RNA'yı üreteceğini, hangi hücrelerdeyse etkinlik göstermeyeceğini, bastırılacağını belirleyen başka birtakım mekanizmalar da bulunmaktadır hücre çekirdeğinde."[21]

Burada iki önemli hamle yapılmıştır. Bonner'ın asıl tezi, hücre farklılaşmasını açıklamak için, DNA'da protein sentezi için kodlanmış enformasyondan başka bir şeyin gerekli olduğudur; ancak bunu ortaya atarken bu "başka birtakım mekanizmalar"ı çekirdeğe yerleştirmiş ve kanıt olarak da "dolayısıyla açıktır ki"den başka bir şey sunmamıştır. Neden böyle bir çıkarsama yapılıyor?

19. Bonner, J. (1965), s. 6. 20. *A.g.y.*, s. v. 21. *A.g.y.*, s. 6.

Ve bu çıkarsama neden "açık"? Bir sonraki paragraf, konuyu anlamamıza bir parça yardım eder: "Yumurta, döllenmeyle aktive edilir... Bölünme ilerledikçe, hücreler birbirlerinden farklı hale gelmeye ve erişkin bir varlığın özelleşmiş hücrelerinin özelliklerini kazanmaya başlar. O halde çekirdekte, genlerin baskılanmasının (represyon) ve bu baskılanmanın kaldırılmasının (derepresyon) uygun sırasını belirleyen ve düzgün bir gelişimi mümkün kılan bir tür program vardır."[22]

Burada Bonner gerek duyulan "başka birtakım mekanizmalar"ı açıkça program olarak adlandırmakta ve bunu da bir kez daha çekirdeğe yerleştirmektedir. Ancak bu sefer, çıkarımının ardında nasıl bir akıl yürütmenin yattığına ilişkin ipucunu daha ilk cümlede buluyoruz: "Yumurta, döllenmeyle aktive edilir." Bana kalırsa burada (büyük oranda söze dökülmemiş de olsa) şöyle bir akıl yürütme söz konusu: Eğer yumurta "döllenmeyle aktive edilir" ise, döllenmeden önce yumurtanın hiçbir etkinlik göstermediğini düşünebiliriz. Döllenmeyle işin içine katılan nedir? Elbette ki sperma. Yumurtanın tersine, sperma neredeyse hiç sitoplazma içermez ve dolayısıyla saf bir çekirdek olarak düşünülebilir (zaten bütün tarihi boyunca da böyle görülmüştür). O halde etkin olan bileşen sitoplazmada değil, çekirdekte yer alıyor olmalıdır.

Eumenides'de Aiskylos bu tür bir görüşü Apollo'nun ağzından söze döker: "Sana anlatacağım ve doğru olarak cevaplayacağım. Dinle. Anne, onun çocuğu olduğu söylenen çocuğun annesi değil, sadece yeni ekilmiş, büyümekte olan tohumun besleyenidir. Üreten, dölleyen erkektir. Eğer hiçbir tanrı müdahale etmezse, kadın, bir yabancının tohumunu saklayan bir yabancıdır yalnızca." Elbette ki Mendel'in yasaları, üreme konusunda günümüzün görüşleriyle Aiskylos'un zamanındakiler arasına uzun bir zaman önce derin bir yarık açmıştır ve bu yarığın son yıllarda gi-

22. *A.g.y.*

derek genişlediği de söylenebilir. Büyük bir olasılıkla, etkinlik göstermeyen sitoplazma varsayımı bugün itiraza yol açardı. Ama 1965'te bu varsayım, hiç sorgulanmadan kabul edilirdi – aslına bakılacak olursa, klasik gen etkinliği söyleminin henüz sorgulanmamış bir artığı olarak bu varsayım, çok büyük olasılıkla dikkat bile çekmezdi. Sanki bu noktayı güçlendirmek istercesine şunları ekler Bonner: "Gen etkinliğinin sırasını belirleyen programın da genetik enformasyonun bir parçası olması gerektiğini söyleyebiliriz, çünkü gelişimin gidişatı ve nihai biçim kalıtsaldır. Klasik yaklaşımlarla, farklılaşma konusunda bundan öteye gidemeyiz."[23]

Bonner'ın, akıl yürütmeyi tamamlayarak sonuca ulaşması iki paragraftan daha kısa sürmüştür: Program, genetik enformasyonun bir parçası *olmalıdır*. Burada bir kez daha Bonner'ın mantığını irdelemeye çalışabiliriz: "Gelişimin gidişatı ve nihai biçimi"nin kalıtsallığından, programın, genetik enformasyonun bir parçası olduğu sonucu nasıl çıkar? Söze dökülmemiş olan şu varsayım sayesinde: Gelişimin gidişatı ve nihai biçimi kalıtsal olduğuna göre, bir kuşaktan diğerine aktarılan nedensel açıdan olayla ilgili tek madde genetik madde olmak durumundadır. Üreme sürecinin salt genleri değil, sitoplazmayı da kuşaktan kuşağa geçirdiği şeklindeki açık gerçeğin bahsi geçmiyor burada. Geçmesine de gerek yok. Az önce sözü geçen, sitoplazmanın etkin hiçbir unsur içermediği varsayımı göz önüne alınacak olursa, bu gerçek neredeyse kesin olarak konuyla ilgisiz görülecekti. Gerçekten de sitoplazmanın kuşaklararası hafızanın etkili izlerini ne taşıyabileceği ne de aktarabileceği inancı, öyle uzun zamandır genetiğin belli başlı dayanaklarından biri olagelmişti ki, artık bu dalın "hafızasının" bir parçası haline dönüşmüş, sessiz ama etkili bir biçimde iş görerek tam da bu çıkarımın mantığını şekillendirmişti.

23. *A.g.y.*, s. 6.

Bonner'ın kitabının geri kalan bölümü, sorusunun ilk kısmını, "Programı oluşturan şey nedir?"i, açıklamaya adanmıştır ve son bölümde Bonner, gelişim için gerçek bir bilgisayar programı tasarlamaya çalışır. Burada Bonner, yaşam döngüsü boyunca gelişim rotalarının ortaya çıkmasına ilişkin bilinen her şeyi, "kendisi de birtakım alt programlar ve alt rutin programlardan oluşan bir ana program" şeklinde yeniden düzenleme arayışındadır.[24] Her bir alt rutin program, yerine getirilmesi gereken belli bir görevi belirtir. Bitkiler söz konusu olduğunda Bonner'ın listesi, hücre yaşamını, embriyonun gelişimini, nasıl tohum olunacağını, tomurcuk gelişimini, yaprak gelişimini, gövde gelişimini, kök gelişimini, üremeye yönelik gelişimi ve diğerlerini kapsar. Bu alt rutin programların her birinin içinde, hücreye ilişkin talimatlar ve emirlerden oluşan bir liste yer alır. Örneğin, "Büyümeyle dikey olarak bölün", "Büyümeyle yatay olarak bölün", "Bölünmeden büyü", "Büyüklüğü ya da hücre sayısını kontrol et".[25] Bonner daha sonra şunu sorar: "Bu alt rutin programlar birbirleriyle nasıl ilişkilendirilebilir? Programın tümünü oluşturmaları için birbirlerine tam olarak nasıl bağlanmaları gerekir?"[26] Bonner'ın cevabı, bazen "gelişimsel" ama çoğunlukla "genetik" diye tanımladığı geçici nitelikte bir "şalter şebekesi" haritası şeklindedir. Burada, Bonner'ın böylesi şalter şebekelerine ilişkin düşüncelerini incelerken, son olarak iki noktanın daha üzerinde durmamız gerekiyor, çünkü bunlar benim genetik program hakkında ileride başlatacağım tartışmayla doğrudan ilgili.

Bunların birincisi, Bonner'ın gerekli şebekeler için önerdiği yapıyla ilgilidir. Bonner'ın alt rutin programları –sanki başlangıçtaki bir ana programdan kaynaklanıyormuş gibi– bir liste veya doğrusal bir dizi biçiminde sıralanmış olmalarına rağmen aslında –yaşam döngüsünü tanımlamak istiyorlarsa olmaları beklendiği şekilde– daireseldir.[27] İkinci noktaysa, yaşam döngüsünü

24. *A.g.y.*, s.134. 25. *A.g.y.*, s. 135. 26. *A.g.y.*

kapsayan çeşitli alt rutin programlarda belirlenmiş talimatların gerçekte nasıl cisimleşmiş olduklarıyla ilgilidir. Gelişimin, belirli genlerin sistemli ve düzenlenmiş aktivasyonuna bağımlı olduğu ve belirli genlerin "açılıp kapanma"sının (on / off) gerekliliğinin Jacob ve Monod tarafından açık bir biçimde ortaya konmuş bulunduğu göz önüne alındığında, Bonner'ın, gelişim süreçleri için önerdiği şalter şebekelerini "genetik şalter şebekeleri" olarak tanımlaması yeterince mantıklı görünebilir. Ancak bu ifade, aldatıcı bir belirsizliği de içinde barındırır.

Genetik sözcüğü şalter şebekesinin öznesini mi imler, nesnesini mi? Düzenleyiciyi mi yoksa düzenleneni mi? Bir süre önce *Science* dergisinde yayımlanan bir makalede de sorulduğu gibi "şalterde kimin parmağı var?"[28] Bonner açıkça, şebekenin genler tarafından hem oluşturulduğu hem de kontrol edildiği şeklindeki yoruma eğilim gösterir. Ancak ironik bir biçimde, kendisinin böyle bir şebeke için önerdiği geçici haritayı daha yakından incelediğimizde, başka pek çok türden varlığın da işe dahil olduğunu ve bunların hepsinin de genetik etkinliğin kontrolünde önemli rolleri bulunduğunu görürüz.[29] Dolayısıyla bizzat *genetik şalter şebekesi* ifadesinin belirsizliği, bizi bir kategori hatasına giden yola sokar. Belki söylemeye gerek yok ama bu tam da *genetik program* ifadesinin başına bela olan belirsizliktir. *Genetik* sözcüğü programın öznesini mi imler, nesnesini mi? Genler, programın kaynağı mıdır, yoksa programın üzerinde etkinlikte bulunduğu birimler mi?

27. Bunu bir başka şekilde ifade etmenin yolu, gelişimin son noktasını kendi başlangıç noktasını yeniden üretme (ya da bu sürecine katılabilme) kapasitesine sahip erişkin bir organizma olarak tanımlamaktır.

28. Goldfarb, D. S. (1997).

29. Bizzat Bonner kromozom proteinlerinin (histonların), hormonların ve RNA moleküllerinin oynadıkları rollerden bahseder; ama bugün liste enzim şebekelerini, metabolik şebekeleri, transkripsiyon komplekslerini, sinyal dönüşüm yollarını ve benzerlerini de içerecek biçimde genişletilmiştir. Bu ek faktörlerin birçoğu da kendi "şalterleri"ne sahiptir.

ÜST DÜZEY ORGANİZMA GENOMLARINI "YENİDEN PROGRAMLAMA"YI ÖĞRENMEK

O erken dönemden bu yana pek çok şey olduğunu söylemek, bir kez daha durumu hafife almak olacaktır. Ancak bu kez konuyla ilgili gelişmeler, salt moleküler biyolojide değil, üretme biyolojisi ve bilgisayar mühendisliği alanlarında da gözlenmiştir. Hâlâ programlardan bahsediyoruz, ama bu terimin anlamı –gerek biyolojide gerekse bilgisayar mühendisliğinde– büyük ölçüde değişmiş bulunuyor. Her iki alanda da, programlar artık çok katmanlı (*multilayered*) ve dağılımlı (*distributed*) olarak düşünülüyor. Elbette DNA'nın enformasyon içeriği hâlâ temel bir önem taşıyor – bu içerik olmadan gelişim (bizzat yaşam) devam edemez. Ancak biyolojinin çeşitli alanlarındaki son çalışmalar biyologların üzerine, gelişim programını, "nükleotitlerin alfabesi"yle yazılmış bir dizi talimattan çok daha karmaşık ve eski anlayışlara daha yakın bir şey olarak yeniden kavramsallaştırmaları yönünde hatırı sayılır bir baskı yapmaya başlamıştır.

Önceden olduğu gibi, en ikna edici kanıtların çoğu, moleküler biyolojideki yeni tekniklerden ve belki de özellikle sekansa ilişkin yeni verilerin mümkün kıldığı müdahalelerden geldi. Ancak, biyologların kavramsal odaklarını genetik programdan gelişim programına kaydırmaya götüren tek yol sekansa ilişkin enformasyon değildi. Aslına bakılırsa bu enformasyon, kaymanın en belirgin olarak göründüğü alanda henüz kendini göstermemiştir. Burada kastettiğim, son yirmi beş yıl içerisinde "çekirdek transferi" yoluyla gerçekleştirilen "klonlama" çalışmaları ve özellikle de bir hayvanın erişkin hücresinin, aynı türden başka bir hayvanın çekirdeği çıkartılmış oositiyle (veya ooplastıyla) birleştirilmesi ya da erişkin hücrenin çekirdeğinin oosite (veya ooplasta) aktarılması yoluyla oluşturulmuş zigotlardan yeni organizmaların geliştirilmesi alanında elde edilen çarpıcı başarılardır.[30]

"Dolly" adlı koyun bu yolla klonlanan ilk memeliydi ve doğum haberi bu önemli işi başaran bilimadamlarının derhal alkış almasına yol açtı.[31] Ama bu iş neden bu kadar önemliydi? Daha doğrusu bunu bir sürpriz haline getiren şey neydi? Eğer gelişimin programı genomda yer alıyorsa, erişkin bir hücrenin çekirdeğinden yeni bir organizmanın klonlanması neden mümkün olmasındı? Hem neden çekirdeğin bir ooplasta aktarılması gerekiyordu? Sıradan bir hücrenin sitoplazması ne diye yetmiyordu?

Erişkin hücrelerden yeni organizmaların klonlanmasındaki temel sorun, erişkin hücrelerin özelleşmiş olması ve yeniden üretimlerinin normal olarak aynı türden yeni hücrelerin oluşumuna yol açmasıdır. Aslında sadece bu gerçek bile bir an için duraklamamızı gerektirir. Eğer bütün hücreler aynı DNA'ya sahipse, tam olarak farklılaşmış erişkin hücreler neden yalnızca kendi türlerini yeniden üretmek durumundadır? Belli bir hücre tipinin ifadesini [expression] yönlendiren talimatlar nerede yer alır? Ve

30. Bu araştırmada kullanılan terminoloji, bir parça kaypaktır; dolayısıyla *klonlama* ile *çekirdek transferi* kelimelerini, okuyucu bu gerçeği de göz önünde bulundursun diye tırnak içine aldım. *The Chambers Dictionary*'de de (1993, Chambers Harrap) belirtildiği gibi, "klon, aynı genetik yapıya sahip, eşeysiz üreme yoluyla ortak tek bir ebeveynden veya atadan türetilen iki ya da daha fazla sayıda birey kümesi"dir. Ancak klonlamaya ilişkin yakın dönem literatüründe kullanıldığı biçimiyle "klonlama", ebeveynin tek birinden gelsin ya da gelmesin, genetik yapısı bütünüyle çekirdek vericisiyle aynı olsun ya da olmasın (farklılıklar, örneğin, ebeveynin her ikisinden gelen farklı mitokondri genlerinden kaynaklanabilir) çekirdek transferi yoluyla üretilen bir hayvanı belirtir. Bu nedenle, Keith Campbell şöyle der: "Dolayısıyla ortaya çıkan hayvanlara, 'genomik kopyalar' demek daha uygun olacaktır." (Campbell, K., 1999, s. 245) Benzer bir şekilde "çekirdek transferi" de her zaman çekirdeğin bir hücreden alınıp, bir başka (çekirdeği çıkartılmış) hücreye aktarılması anlamına gelmez: Gerçekte Dolly'nin klonlanması kelimenin tam anlamıyla çekirdek transferi yoluyla değil, erişkin bir hücrenin tümünün ooplast ile birleşmesi yoluyla gerçekleştirilmiştir. (Bkz. Keller, E. F. ve Ahouse, J. C., 1997).

31. Wilmut, I., vd. (1997). Okuyucular muhakkak ki Dolly'nin doğumunun alkışın dışında tepkiler de aldığını hatırlayacaklardır; Dolly'nin doğumu aynı zamanda, insanların da klonlanma olasılığı ve tehlikesinin bir habercisi olarak insanlarda büyük bir korku yaratmıştır. Bu konular hakkında bildiğim en iyi tartışma Lewontin'inkidir. (Lewontin, R. C. (1997).

bu talimatlar, hücrelerin bir kuşağından diğerine nasıl geçer? Eğer hücre farklılaşmasına, bizzat DNA'daki değişiklikler eşlik etmiyorsa, o zaman buradan açıkça şu sonuçları çıkarabiliriz: (1) Hücre tipinin belirlenmesinde *epigenetik* olarak adlandırılan (ve muhtemelen sitoplazmada bulunan) başka faktörlerin rol oynuyor olması gerekir, (2) hücre tiplerinin istikrarlı olması epigenetik kalıtım mekanizmalarını gerektirir.[32]

Hücre çekirdeğinin hücresel ortamını değiştirmenin yavru hücrelerin kaderini değiştirebileceği yarım yüzyıldan fazla bir süredir bilinmektedir. Ancak sitoplazma ne ölçüde manipüle edilirse edilsin, bu yolla yeni bir organizmanın gelişimini başlatmak mümkün olamamıştır. Bunun üzerine, erişkin hücrelerin çekirdeklerinin, totipotenslerini kaybetmiş olduğu –yani bir kez belli bir hücreyi üretmeye programlandıklarında, bu programlamanın bir sonucu olarak, yeni bir organizmanın gerek duyduğu bütün o farklı türdeki hücreleri üretme kapasitelerini artık yitirmiş olduğu– varsayılmıştır. Aslına bakılırsa, farklılaşmış hücrelerin çekirdeklerinin normal embriyo gelişimini yönlendirebileceği ve yönetebileceği çekirdek transferi sayesinde ortaya konana kadar biyologlar, bu tür programlamanın farklılaşmış hücrelerin DNA'sında geri dönülmez değişimlere yol açmadığından tam olarak emin değillerdi.

Üst düzey organizmalarda çekirdek transplantasyonu yoluyla embriyo gelişimi başlatmayı ilk başaranlar, 1952 yılında Robert

32. Delbrück'ün (1. bölümde tartışılmış olan) sabit durum modeli, böyle bir mekanizmaya örnektir (Delbrück, M., 1949). O yıllardan bu yana, bu tür daha pek çok mekanizma olduğu öne sürülmüştür. Fakat çok yakın bir tarihe kadar kalıtımın epigenetik mekanizmalarının eşey hattından geçemeyeceği varsayılıyordu genellikle. Ancak bugün eşey hattından geçmiş epigenetik değişikliklerin pek çok örneği de ortaya konmuştur ve bunların sayısı oldukça hızlı bir biçimde artmaktadır; bkz. Cubas, P., Vincent, C. ve Coen, E. (1999); Morgan, H. D., Sutherland, H. G. E., Martin, D. I. K. ve Whitelaw, E. (1999). Epigenetik kalıtıma ilişkin giderek büyüyen literatürün 1995'e kadarki genel değerlendirmesi için bkz. Jablonka, E. ve Lamb, E. (1995).

Briggs ve T. J. King olmuştur.[33] Ancak biyologlar –en azından kurbağalarda– tamamıyla farklılaşmış bir hücrenin çekirdeğinin, çekirdeği çıkartılmış bir zigota aktarılma yoluyla –bazı durumlarda embriyo gelişiminin tümünü desteklemeye yetecek derecede iyi bir şekilde– "yeniden programlanması"nın mümkün olduğunu John Gurdon'un 1970 yılındaki araştırmaları sonucu öğrenmişlerdir.[34] Yine de, memelilerin gelişimi birtakım özel sorunlar çıkarır gibiydi. Tekrar tekrar uğraşılmasına rağmen aktarılmış çekirdekler ancak kısmen yeniden programlanabiliyor, bu yüzden de memeli hücrelerin genomlarının "atalet"i olduğu düşünülüyordu: Başlangıçtaki işlevsel hallerinde döndürülmeye karşı "direnmişlerdi" İşte Ian Wilmut ve meslektaşlarının araştırmalarının arka planını bu görüş oluşturuyordu ve 1997'de Dolly'nin doğumunu ilan ettiklerinde yarattıkları büyük şaşkınlığın nedeni de buydu.[35] Bu başarı, memelilerin genomunun (bazılarının sandığı gibi) gelişim sürecinde geri dönülmez bir değişime uğramadığını, yeniden proglamlamaya engel oluşturan şeyin, çekirdek ile sitoplazma arasında kurulmuş olan ilişkide yattığını göstermiştir. Colin Stewart'ın da belirttiği gibi, "Göründüğü kadarıyla başarının anahtarı, vericinin çekirdeğini, alıcı oositin sitoplazmasıyla daha uyumlu hale getirmenin yönteminin bulunmuş olmasıydı."[36]

Buradaki anahtar sözcük "*yöntem*"dir. Bugün bile bu uygunluğun moleküler temeli hakkında çok az şey bilindiği düşünülürse, etkili bir yöntem bulmadaki başarı, yeniden programlamanın gerçekte nasıl bir şey olduğunun, hatta bu ifadenin tam olarak ne anlama geldiğinin anlaşılmış olmasından çok, büyük ölçüde deneme-yanılmayı da içeren, zanaatkârlık becerilerine bağlıydı. Örneğin bu literatürde "yeniden programlama" fiilinin nesnesinin hemen her zaman çekirdek ve ancak ender durumlarda ge-

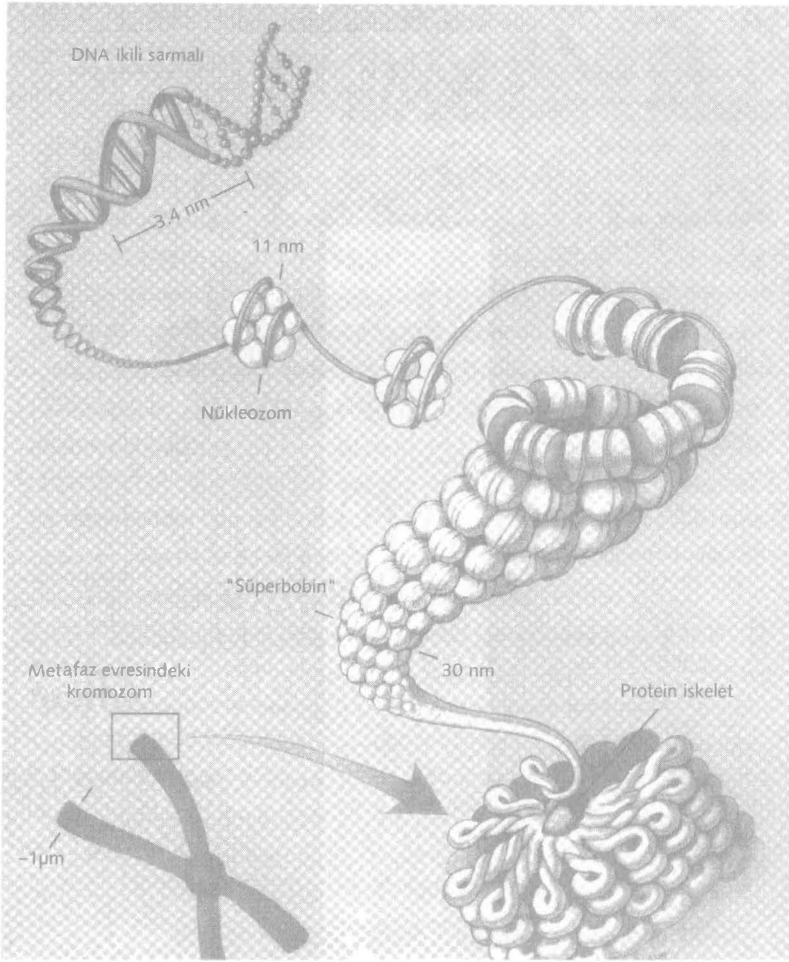
33. Briggs, R. ve King, T. J. (1952).
34. Bu araştırmaların genel değerlendirmesi için bkz. Gurdon, J., vd. (1979).
35. Wilmut, I., vd. (1997). 36. Stewart, C. (1997), s. 769.

nom olması dikkat çekicidir. Peki arada bir fark var mı? Aslında var ve bunun önemli olduğu da neredeyse kesin.

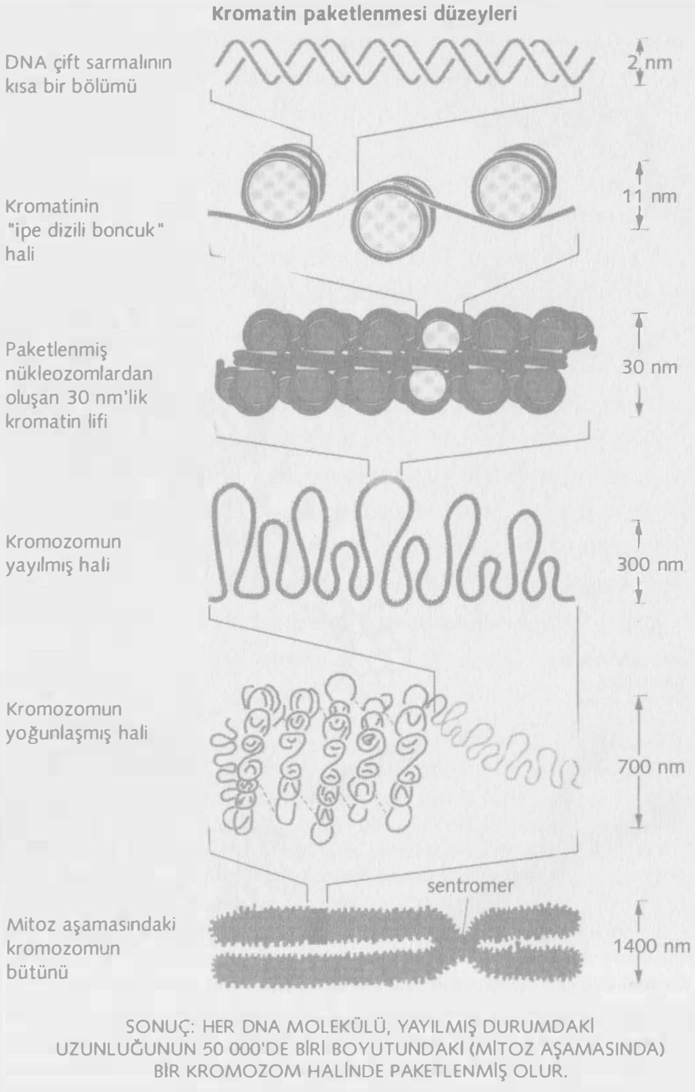
Ökaryotik organizmaların genomlarının hiçbir zaman çıplak halde bulunmadığı çok uzun bir zamandır bilinmektedir. Bu genomlar, *kromatin* olarak bilinen, birbirine sıkıca bağlı DNA ve kromozom proteinlerinden oluşmuş komplekslerde bulunur (Şekil 8 ve 9).[37] Kromatinin özgül yapısının gen ifadesinde çok önemli bir rol oynadığı ve genetik maddenin en dolaysız bağlamını oluşturduğu bugün anlaşılmıştır. Dolayısıyla çekirdeği yeniden programlama işlemindeki temel nokta, kromatini yeniden biçimlendirmek [remodelling] ve yeniden yapılandırmaktır; çünkü gen ifadesinin düzenlenmesinden en dolaysız şekilde sorumlu olan etkenler burada bulunur.

Ancak etkenlikten bahsetmek burada da biraz yanıltıcı olacaktır; çünkü başarılı bir klonlamanın sırrı, kromatinin, daha uzaklardan, sitoplazmadan gelen uyarılar tarafından yeniden biçimlendirme ve yapılandırılmaya ne kadar açık olduğunda gizlidir. Wilmut ve meslektaşlarının başvurduğu numara, verici hüc-

37. *Kromatin* terimi, Alman histolog Walther Flemming tarafından, hücre bölünmesinden önceki, kromozomların düzene girme ve yoğunlaşma döneminde boyanma sonucu görülebilir hale gelen çekirdekteki maddeyi belirtmek için 1880'de ortaya atılmış ve uzun bir süre genel olarak bizzat genetik madde olarak kabul edilmiştir. Öyle ki, 1968 gibi çok geç bir tarihte bile standart bir sözlük kromatini "çekirdekteki maddenin, genetik maddeyi meydana getiren ve hücrenin genetik enformasyonunu içeren parçası" olarak tanımlıyordu (Rieger, R., Michaelis, A. ve Green, M. M., 1968, s. 63). Aslında bu tarih, *genetik program* teriminin muğlaklığını büyük oranda artırmıştır; çünkü "genetik" ve "kromozoma bağlı" arasında bir dereceye kadar gel-giti teşvik etmekte ve dolayısıyla da genetik program ile gelişim programı arasında yaptığım ayrımı bulanık bir hale getirmektedir. (Bkz. Keller, E. F., 2000a). Kromatin yapısındaki proteinleri, gen ifadesinin düzenlenmesinde çok büyük bir rol oynadıkları ve kendileri genetik olmadıkları için, gelişim programının bir parçası olarak kabul ediyorum. Bir başka deyişle, genetik program ile gelişim programı arasında yaptığım ayrım, çekirdeğe ait unsurlar ile sitoplazmik unsurların görece önemi üzerine gerçekleştirilmiş eski tartışmalardan farklıdır ve günümüzde genetik ile epigenetik arasında yapılan ayrıma daha uygundur.



Şekil 8: DNA'nın paketlenmesi. DNA'nın meşhur ikili sarmal şeklindeki yapısı Watson ve Crick tarafından ortaya konmuştur (yukarıda solda). Daha sonraki araştırmalar daha üst düzey bir paketlemenin (ortada sağda), ökaryotik hücrelerde nükleozom *göbeklerinin* (*cores*) ve yaklaşık iki metre uzunluğundaki DNA'nın kromozomlar (altta solda) halinde katlanmadan önceki halinin yapısını açığa çıkarmıştır. Bu yapılar gen düzenlemesi, DNA tamiri ve üremede önemli bir rol oynar. (U.S Department of Energy'nin izniyle.)



Şekil 9: Sanatçı gözüyle DNA paketlenmesi. Şekil 8'de görmüş olduğumuz DNA'nın daha üst düzey yapısına farklı bir bakış. (B. Alberts vd., *Essential Cell Biology*, 1998; Garland Publishing'in izniyle.)

releri hareketsiz bir duruma sokmak olmuştur; çünkü Keith Campbell'ın de belirttiği gibi "Hareketsiz bir hücrenin kromatini, çekirdek aktarımından sonra, gen ifadesinin 'yeniden proglanması' ile ilişkili yapısal değişimlere daha açık gibidir."[38] Ancak hareketsiz hücrelerin kromatinini daha hassas bir hale getirenin ne olduğu ya da bu değişimlerin ortaya çıkmasına sitoplazmadan gelen ne tür uyarıların yol açtığı konusunda bugün bile çok az şey biliyoruz.

Campbell, asıl başarılarından iki yıl sonra şunları yazar: "Bugün için 'yeniden programlanma'nın başarısının tek kriteri, canlı yavruların doğumudur. Gen ifadesinin zamansal ve mekânsal kontrolünün, *imprinting*in, X kromozomunun etkinsizleştirilmesinin temelinde yatan mekanizmalar oldukça karmaşıktır. Çekirdek aktarımı tekniğinin bunların bazılarının aydınlatılmasına yardımcı olacağını umuyoruz."[39]

GÜNÜMÜZ MOLEKÜLER GENETİĞİNİN DURUMA BAKIŞI

Kırk küsur yıl önce Jacob ve Monod'nun gen düzenlemesine ilişkin zarif modelinin yayımlanmasından sonra pek çok kişi, tüm biyolojik gelişimin operon modeli bağlamında anlaşılabileceğine ve bu yüzden de gelişim sorununun –en azından ilke olarak– çözülmüş olduğuna inanmıştı. Ancak bundan otuz yıl sonra Sydney Brenner, gelişime "doğru genlerin, doğru yer ve doğru zamanda devreye sokulması (*turning on*) sorunu" olarak bakan görüşü sert bir üslupla eleştirir: "Bu görüş, elbette ki tamamen doğru ve tamamen koftur. Bu paradigma bize fare yapmanın değil, şalter yapmanın yolunu gösterir. Asıl cevabın mutlaka detaylarda olması gerekir."[40] Ancak Brenner bunları, fareyi klonlama-

38. Campbell, K. (1999), s. 250. 39. *A.g.y.*, s. 250.
40. Brenner, S., vd. (1990), s. 485. Brenner'in genetik program hakkındaki

yı öğrenmemizden yıllar önce yazmıştı. Ama ne olursa olsun, Brenner'in yargısının memelilerde çekirdek aktarımı alanında teknikler geliştiren araştırmacıların harcadığı çabalarla zaten pek bir ilgisi olmayacaktı. Brenner moleküler genetikçidir. Sadece ilk moleküler devrimin önemli isimlerinden biri (ve Jacob ve Monod'nun yakın bir meslektaşı) olarak değil, aynı zamanda moleküler genetikteki daha yeni gelişmelerin de öncüsü olarak da yaygın bir üne sahiptir ve elbette ki hiç kimse, moleküler genetiğin asıl işinin, tam da bu tür detayları üretme kapasitesi olduğunu Brenner'den daha iyi bilemez. Bugün, son yirmi yıldır biriken kanıtları inceledikçe, Brenner'in haklı olduğu su götürmez bir gerçek olarak karşımıza çıkmaktadır: Organizma yapmanın sırrı, detaylarda *gizlidir*.

Buna rağmen genomda merkezi bir gelişim programının bulunduğuna duyulan inanç, özellikle popüler basında henüz yok olmamıştır. Bunun en aşikâr örneğini bizzat *genetik program* ifadesinin sürekli kullanılışında görürüz. Örneğin 11 Aralık 1998' de, bizzat Brenner'in model organizma olarak kabul ettirmiş olduğu yuvarlak solucan *C. elegans* 'ın tüm sekansının açıklanması manşetlere çıkmıştı. *The New York Times,* "Bilim, İlk Kez Bir Hayvanın Genetik Programını Deşifre Etti" manşetiyle hikâyeyi ilk sayfadan girdi. Haberin ilk cümlesi şöyleydi: "Biyologlar ilk defa bir hayvanın bütün genetik programlamasını deşifre etti."[41] Ancak sadece altı paragraf sonra, hikâyenin öteki yüzünü okuyorduk: "[Ulusal Bilim Akademisi başkanı] Dr. Albert'e göre, solucanın genomunun tümünü görmek, alçak gönüllü bir tavır takınmamızı gerektiriyor, çünkü bu, biyologlara hâlâ anlaşılmamış daha ne kadar çok şey olduğunu gösteriyor. Dr. Albert, 'Yaşamın, hatta en basit süreçlerin bile karmaşıklığını her zaman hafife alıyoruz. Dolayısıyla bu aslında yaşamın gizeminin çözülmesi yo-

fikirlerinin nasıl geliştiğine dair daha ayrıntılı bir tartışma için bkz. de Chadarevian, S. (1998).

41. Wade, N. (1998), s. 1.

lunda atılan ilk adımdır sadece' dedi."[42]

Bunu söylemek, genomun sekansının tümünü bilmenin önemini küçümsemek değil, sadece bu önemin, sekanstan elde edilen verilerin bir gereç olarak, gelişim dinamiklerinin karmaşıklığını inceleme aracı olarak kullanılmasına ne derece bağlı olduğunu vurgulamak anlamına gelir. Aslında moleküler biyologların, gelişim süreçlerinin nasıl girift bir şekilde iç içe geçmiş olduğunun farkına varmalarına ve böylelikle de merkezileştirilmiş kontrolün sınırlarını görmelerine yol açan şey işte bu veriler olmuştur. Antonio Garcia-Bellido'nun da yazdığı gibi, "Gelişim, yerel birtakım etkilerin ürünüdür; bütünü yöneten bir beyin ya da gizemli bir varlık yoktur. Yerel hesaplamalar (*conputations*) söz konusudur ve tarihsel olarak tanımlanmış bir şeyin özgüllüğü bunlarla açıklanır."[43]

Elbette bütün moleküler genetikçiler meseleye bu şekilde bakmaz. Tersine, merkezi kontrol kavramının yararlılığı konusunda günümüz literatüründe hissedilir bir gerilim yaşanmaktadır. Örneğin Eric Davidson ve mesai arkadaşları, deniz kestanesinin gelişiminde belirleyici rolü olan bir genin promotör bölgesinin işlevsel özelliklerinin zarif ve ayrıntılı bir analizini yapmış ve bu analiz temelinde "DNA'ya sıkıca bağlı bulunan mantıksal ilişkileri açığa çıkaran" bir hesaplama modeli oluşturmuşlardır.[44] Araştırmalarının sonucunu şu şekilde dile getirirler: "Bu deneysel araştırmadan çıkan belki de en temel sonuç, bu sistemsel özelliklerin hepsinin genomdaki DNA sekansında açık bir biçimde belirlenmiş olmasıdır."[45] Hiç kuşku yok ki bu model, gelişimin düzenlemesini anlayışımızda çığır açıcı niteliktedir; ancak gerçek ayrıntılar bu tanımlamayla pek de uyumlu değildir. Her ne kadar bu etkileşimlere katılan pek çok proteinin yapımında

42. *A.g.y.*
43. Garcia-Bellido, A. (1998), s. 112-3.
44. Davidson, E., vd. (1998), s. 1896.
45. *A.g.y.*, s. 1902.

kullanılan (bilgisayar dilinde kaynak kod olarak adlandırılabilecek) orijinal sekanslar gerçekten DNA tarafından sağlanıyorsa da, ilgili sekanslar genomun her yerine dağılmış durumdadır. Dahası proteinlerle DNA aktif bölgeleri (bağlanma bölgeleri) arasındaki etkileşimin dinamikleri (örneğin bir proteinin bir etkinleştirici (*activator*) ya da engelleyici (*inhibitor*) olarak işlev görmesi), genellikle protein yapısının –bizatihi hücresel düzenlemeye tabi olan– özellikleri tarafından belirlenir.[46]

Benzer bir biçimde Walter Gehring ve meslektaşları, sirkesineğinde, *gözsüz* (*eyeless*) geninin hedef seçilerek aktive edilmesinin, kanatlarda, bacaklarda, antenlerde ve normalde göz üretmeyen daha pek çok dokuda tamamen gelişmiş gözlerin oluşumunu başlattığını ilan ettikleri zaman manşetlere geçmişlerdi. Bu başarıya dayanarak Gehring *gözsüz*'ün "göz morfogenezinin ana kontrol geni" olabileceğini öne sürmüştür.[47] Bu görüş, bir yıl sonra, farede bulunan homolog (yani *gözsüz*'ün sekansına eş uzun bölgelere sahip) bir genin, sirkesineğine yerleştirildiğinde *gözsüz* ile aynı sihirli etkiye yol açtığının bulunmasıyla doğrulanmış gibiydi. Ancak bu buluşun tam olarak neyi gösterdiğini sorabiliriz. Bizzat Gehring'in de belirttiği gibi, "Elbette bu gözler, sirkesineğinin gözleridir... çünkü fare ancak şalter geni sağlamıştır, gözü oluşturmak için gerekli diğer 2500 gen, sirkesineğinin işe katkısıdır."[48]

Göz, bilim tarihinde özel bir öneme sahiptir. En azından Darwin'den sonra bir tasarım örneği olarak –oluşumları çok uzun bir süre bilimsel açıklamaya direnmiş olan bütün o "aşırı mükemmel ve karmaşık organların" bir prototipi olarak– hizmet etmiştir. Bizzat Darwin'in de kabul ettiği gibi, "Tüm eşsiz donanımıy-

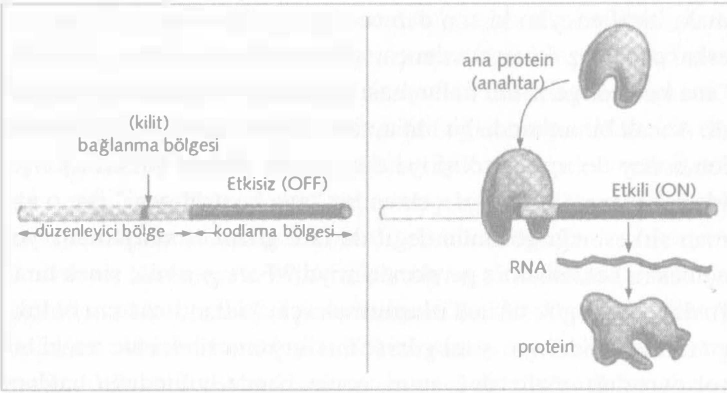
46. İkinci Bölümdeki tartışmama bkz.
47. Halder, G., Callaerts, P. ve Gehring, W. (1995). Bu geni *gözsüz* olarak adlandırmak bugün son derece uygunsuz görünüyor; fakat başka pek çok gen gibi bu gen de, ilk olarak tam bir gözün oluşturulmasında başarısız olan mutant biçimi sayesinde bulunmuştu.

la gözün... doğal seçim yoluyla oluşmuş olabileceğini varsaymak, itiraf edeyim ki son derece saçma görünüyor."[49] Böyle bir arka plan söz konusu olunca, göz morfogenezinden sorumlu "ana kontrol geni"nin bulunması gerçekten de önemli bir haberdi. Ancak bir anlamda bu iddia, tam da onu desteklediği düşünülen deney ile açıkça çelişkiye düşüyordu. Farede *gözsüz*'e karşılık gelen gen (*Pax-6*) gerçekten bir "ana kontrol geni" ise, o zaman sirkesineği gözünün değil de fare gözünün oluşumuna yol açmasını beklememiz gerekmez miydi? Fare geninin, sinek tarafından kendi göz türünü oluşturmak için kullanılmasının oldukça farklı bir iddiayı –yani *gözsüz*'ün oluşumu sürecinde temel bir rol oynadığı gözün doğasının, genin içinde bulunduğu bağlam tarafından belirlendiği iddasını– desteklediği şeklinde bir yorum yapılamaz mı?

Benzer bir biçimde, bu çalışmanın alternatif bir yorumunu, ikinci bölümde olduğu gibi, *gözsüz*'ün ne yaptığı sorusunu sorarak gündeme getirebiliriz. *Homeotik* genler olarak bilinen gen türünün bir üyesi olan *gözsüz*'ün anahtar görevi gören bir transkripsiyon faktörünü (belirli DNA sekanslarına bağlanmaya yönelik özel kapasitesi sayesinde pek çok başka genin ifadesini düzenleyen bir protein) kodladığı söylenir. Ancak pek çok ökaryot gende de olduğu gibi, ilgili proteini kodlayan sekansın, transkripsiyon sonrasında kesilip-birleştirme yoluyla oluşturulması gerekir. Bu bağlamda, *gözsüz*'ün DNA sekansının, potansiyel bir gen olarak yorumlanması daha yerinde olacaktır. Enrico Coen son kitabında alternatif bir tanım olarak "ana genler"den değil, "ana pro-

48. Gehring, W. (1998), s. 204. Gehring'in, bir sirkesineği gözü oluşturmak için 2500 genin gerekli olduğu yolundaki tahmini çok etkileyicidir; çünkü bu sayı, sirkesineğindeki (yakın bir tarihte 8000 ile 17 000 arasında olduğu tahmin edilmiş olan) toplam gen sayısının %30'una karşılık gelmektedir. Arka plandaki (genetik olan ya da olmayan) koşulların öneminin doğrudan kanıtı, homolog genin ifadesinin her dokuda göz oluşumuna yol açmamasıdır.

49. Darwin, C. (1859), s. 186.



Şekil 10: Ana Proteinler. Yorumlayıcı genin, bağlanma bölgesini içeren düzenleyici bölge ile (protein yapımına yol açacak olan) RNA'yı yapmakta kullanılan kodlayıcı bölgeyi içeren yapısı. Sol taraftaki şekilde ana protein yoktur ve yorumlayıcı gen *kapalı* (*off*) durumdadır. Sağ taraftaysa bir ana protein düzenleyici bölgeye bağlanır: Bu, kodlama bölgesinin RNA'ya transkripsiyonunu teşvik eder, dolayısıyla gen *açık* (*on*) haldedir. (E. Coen, *The Art of Genes: How Organisms Make Themselves*, 1999; Oxford University Press'in izniyle.)

teinler"den bahsetmeyi önerir (Şekil 10). Coen şöyle yazar: "[DNA'daki] bağlanma bölgesini bir tür kilit ve karşılık gelen proteini de ona uyan anahtar olarak düşünebiliriz."[50]

Ancak Coen'in de açıkça fark etmiş olduğu gibi, gerek "ana genler" gerekse "ana proteinler" gelişimin dinamiğini tanımlamakta –belki de aynı oranda– yetersiz kalmaktadır. Bunlar daha çok "tavuk mu yumurtadan çıkar, yumurta mı tavuktan" şeklindeki eski bilmeceyi hatırlatır. Bu soruyu bilmece yapan şey, cevabının çok açık bir biçimde "Her ikisi de birbirinden" olmasıdır. Gerçekten de birinin diğerinden bağımsız bir şekilde var olamaması, organizmanın tanımlayıcı özelliği olarak kabul edilebilir. Coen'in de ortaya koymuş olduğu gibi, "Papatyalardan insan-

50. Coen, E. (1999), s. 87-88.

lara kadar bütün organizmalara, çok önemli bir özellik, *kendilerini meydana getirme* yeteneği doğal olarak bahşedilmiştir."[51] Kitabının adı da buradan gelir: *The Art of Genes: How Organisms Make Themselves?* (Genlerin Sanatı: Organizmalar Kendilerini Nasıl Meydana Getirir?) Çıkış noktası, son yirmi yılda gerçekleşmiş olan ve kendisinin de hem katılmış hem de gözlemiş olduğu "biyolojideki devrim"dir.

Bugün gelişim genetiği alanında çalışan hemen herkes, bu yeni anlayışın en iyi şekilde nasıl dile getirilebileceği konusunda farklı görüşlere sahip olsa da, Coen'in bu sözlerine katılacaktır. Coen program kavramını tamamen bırakmak istiyor ama bu ifadeyi tümüyle terk etmek gerekli olmayabilir. Bilgisayar metaforunu kullanmaya devam etmek istesek, döllenmiş yumurtayı, programların (ya da şebekelerin) ve verilerin hücrenin her yerine dağılmış olduğu yoğun paralel ve çok katmanlı bir işlemci (*processor*) olarak tanımlayabilirdik.[52] Burada program ve veri rolleri görecelidir; çünkü bir program için veri sayılan şey, genellikle bir ikinci programın çıktısıdır (*output*) ve birincinin çıktısı da ya üçüncü bir program ya da bizzat kendi başlangıç verilerini sağlamış olan program için veridir. Bazı gelişim aşamalarında DNA'nın, transkripsiyon aktivatörlerinin değişim miktarları tarafından sağlanan verileri işleyen programları veya şalterleri kodladığı düşünülebilir. Bir başka seçenek de, DNA sekanslarının, transkripsiyon aktivasyonu mekanizmasına (bazıları doğrudan yumurtanın sitoplazmasından kaynaklanan) veriler sağladığını söylemek olabilir. Daha sonraki gelişim aşamalarında transkripsiyonun ürünleri, kesip-birleştirici mekanizmalar, tercüme mekanizmaları vb. için veri olarak iş görür. Bu süreçlerin çıktılarıysa, işin başında verileri işleme koymak için gerekli olan

51. *A.g.y.*, s. 1.

52. Lenny Moss'un, genetik programın "hiçbir yerde bulunmayan bir nesne" olduğu şeklindeki gözlemine (Moss, L., 1992, s. 335), gen ifadesi "program"ının (yani gelişim programının) her yerde bulunduğunu ilave etmek istiyorum.

mekanizmayı ya da programları meydana getirir.

1980'lerin en önemli buluşlarından birisi, bir hayvanın temel vücut planının oluşturulması için gerekli olan (homeotik) genlerin yakın homologlarının, bütün hayvan türlerinde bulunabildiğinin gösterilmesidir. 1990'larda, şempanze ve insan DNA'sının % 98.5'inin ortak olduğunu öğrendik. Peter Holland bu konuda şunları yazmıştır: "Bugün güvenle söyleyebiliriz ki hayvanlar âlemindeki kolların (*phyla*) çoğu, esas itibarıyla aynı genleri taşır."[53] Bununla birlikte, sineklerle fareler, hatta şempanzelerle insanlar arasındaki farklar çok açıktır. Eğer genler "esas itibarıyla aynı" iseler, o zaman bir organizmayı sinek ve bir başkasını fare, şempanze ya da insan yapan şey nedir? Cevap, öyle görünüyor ki, gen şebekelerinin yapısında, genlerin diğer genlerle –etkileşimleri belli bir genin nerede ve ne zaman ifade edileceğini belirleyen karmaşık düzenleyici mekanizmalar aracılığıyla– bağlanma şeklinde gizlidir. Ancak genom sekansının aksine, bu düzenleyici devre sabit değildir; durağan değil dinamiktir, gelişim döngüsü boyunca kendisi de değişime uğrayan bir yapıdır. İşte benim gelişim programı olarak adlandırdığım şey tam da bu dinamik sistemdir. Tabii ki gelişimin nihai ürününün niteliği açısından belirleyici önem taşıyan, bunun bağlantı devresinin [circuitry] nasıl değiştiğidir. Fakat gittikçe artan sayıda araştırmacıyla birlikte ben de bu devrenin dinamiğini anlayabilmek için, içerdiği çok sayıdaki bileşenin yapısına ya da davranışına olduğu kadar, bunların birbiriyle etkileşimlerine de bakmamız gerektiğini savunuyorum.[54]

53. Holland, P. W. H. (1999).

54. Leland Hartwell ve mesai arkadaşları, biyolojik işlev anlayışımızın tarihini şöyle özetliyor: "Yirminci yüzyıl biyolojisinin büyük bir bölümü, biyolojik olguları moleküllerin davranışına indirgeme çabası olmuştur. Bu yaklaşım özellikle de çeşitliliğin kalıtımının incelemesi olarak başlayan genetikte çok belirgindir... Genetikçiler bu araştırmalardan, genlerin ve genlere ait (bir kromozom boyunca doğrusal bir biçimde düzenlenmiş olmak gibi) pek çok özelliğin varolduğu sonucunu çıkarmışlardı. Sonraki analizler, her geninin bir proteinin

Yani kısacası, Coen'in atıfta bulunduğu devrime değinmemin nedeni, bu devrimin hâlâ sürmekte olmasıdır. Ne kadar yol almış olduğunu saptamak için de Bonner'ın 1965'de ortaya atmış olduğu soruya başvurmayı öneriyorum. "Program neden oluşur ve nerede yaşar?" sorusunu bugün soracak olursak, bu alanda çalışan araştırmacıların giderek artan bir kısmı bize, programın, genoma ait yapılar ve bunların içinde yer aldığı yaygın hücre mekanizması şebekesinden meydana gelen interaktif kompleksten oluştuğunu ve orada yaşadığını söyleyecektir. Muhtemelen bu program –bizzat organizmanın kendisinden daha az karmaşık olan hiçbir şeyin bu görevi yerine getiremeyecek olması anlamında– indirgenemezdir de.

sentezini kontrol ettiği, DNA'nın genetik enformasyonu içinde barındırdığı ve genetik kodun, DNA sekansını proteinlerin yapısına bağladığı ilkelerinin ortaya atılmasına yol açtı. Bu yaklaşım çok büyük bir başarı elde etmiş olsa da, tekil bir biyolojik işlev ancak çok ender olarak tek bir moleküle yüklenebilir... Tam tersine, biyolojik işlevlerin çoğu, çok sayıda bileşenin birbiriyle etkileşimlerinden kaynaklanır." (Hartwell, L. H., vd., 1999, s. C47).

4

GENETİK ANALİZİN SINIRLARI: GELİŞİMİN YOLUNA DEVAM ETMESİNİ SAĞLAYAN ŞEY NEDİR?

Her canlı hücrenin karmaşık oluşumu, her hücrenin fiziksel bir olaydan çok tarihsel bir olayı simgelediği [gerçeğinin] temelini oluşturur. Bu karmaşık şeyler, hergün kendiliğinden oluşumla cansız maddeden ortaya çıkmaz; öyle olsalardı, bir çökeltinin kristalleşmesiyle karşılaştırılabilecek, yeniden üretilebilir ve zamandan bağımsız olgular olarak tam anlamıyla fiziğin alanına dahil olurlardı. Hayır, her bir canlı hücre, atalarının milyarlarca yıldır süren deneylerinden kaynaklanan deneyimi içinde barındırır. Böylesi bilge bir 'yaşlı tilki'nin birkaç kuru sözcükle açıklanmasını bekleyemeyiz.

MAX DELBRÜCK, "A Physicist Looks at Biology"
("Bir Fizikçi Biyolojiye Bakıyor") (1949)

İLGİSİNİ on yıldan biraz fazla bir zamandır biyolojiye yöneltmiş olan Max Delbrück, Connecticut Academy of Arts and Sciences'ın 1949'daki bininci toplantısında yaptığı konuşmada fizikçi olarak edinmiş olduğu deneyimleri dile getirir. Burada, giriş cümlelerinde, iki bilim arasındaki en önemli farka parmak basar. "Yaşamında ilk kez biyolojinin sorunlarıyla yüz yüze gelen olgun bir fizikçi, biyolojide asla 'mutlak bir olgu' olmadığı gerçeğiyle allak bullak olur."[1] Biyoloji, fizikteki anlamıyla kanunlara

1. Delbrück, M. (1949).

bağlı değildir; çünkü bir biyolojik organizmanın her özelliği, varlığını uzun evrimsel tarihine borçludur. Bütün bu "atalarının milyarlarca yıldır süren deneyleri"nin sonucunun hiçbir zaman mutlak ve önceden tahmin edilebilir olmamasının sebebi, ilkel yaşam biçimlerinin deneylerinde kullanabilecekleri maddelerin varlıklarının da tesadüfi olaylara bağlı olmasıdır. Bildiğimiz şekliyle yaşam, uygun fırsatların bu uzun tarihinden nemalanır. Stephen Jay Gould evrimi, her seyredilişinde farklı bir sonla biten bir video kasetine benzetir.[2] Gerçekten de şansın, ya da olumsallığın, evrimin tanımlayıcı özelliği, hatta belki de itici gücü olduğu zaman zaman öne sürülmüştür.

Ancak eğer olumsallık, evrimin anahtarı ise, olumsallığın tersinin –yani gelişen bir organizmanın, kaçınılmaz olarak başına bela olan sayısız çalkantıya rağmen kendi yolunda kalma becerisinin– de biyolojik gelişimin anahtarı olduğu öne sürülebilir. Oluşum halindeki organizma, gelişim süreci boyunca sadece dolaysız dış ortamındaki aralıksız değişikliklere değil, aynı şekilde kendi iç ortamındaki yerel dalgalanmalara da karşı koymak zorundadır. Evrim ile gelişim arasındaki farkı anlamak için, Gould'un metaforunu ödünç alarak gelişimi, her seyredilişinde öykünün sayısız çeşitlemelerini sergileyen ama her seferinde esas olarak aynı şekilde sonlanan bir video kasetine benzetebiliriz.[3]

Gerçekten de gelişim sürecinin istikrarının –ya da sağlamlığının– doğal seçim yoluyla evrimin ön koşulu olduğu söylenebilir. Seçim, bildiğimiz gibi, genotip değil fenotip üzerinde etkilidir ve belli bir genotipteki organizmalar, içsel ve dışsal ortamda

2. Gould, S. J. (1989).

3. Organizmaların, içinde yer aldıkları "oyuklar"ın (*niches*) oluşumuna katılmaları ölçüsünde, kendilerine ilişkin dolaysız çevreleri üzerinde istikrar sağlayıcı bir kontrol uyguladıkları söylenebilir. Dolayısıyla bu bölümdeki gelişim istikrarına ilişkin tartışmanın kapsamını, "oyuklar"ın istikrarını sağlayan mekanizmaların evrimine ilişkin bir tartışmayla genişletmek yararlı olabilirdi. Ancak bunun için okuyucuya önerim Avital, A. ve Jablonka, E.'nin kitabına (2000) göz atmaları olacak.

meydana gelen çalkantılara rağmen normal bir biçimde gelişebilme kapasitesi olmadan, yeterli bir güvenilirlikle seçimin üzerlerinde etkili olabileceği bir fenotip haline gelemezler.[4] Söz konusu fenotip, çok sayıda farklı gelişimsel ve moleküler yollar üzerinden ortaya çıkabileceğinden, fenotipin istikrarının genotipinkini *aştığı* bile söylenebilir. Bu tür oluşumlar, gelişim dinamiklerinin sadece hücre içi ve hücrelerarası düzeydeki değişikliklere değil, gelişim boyunca telafi edilen ve bu yüzden de genelde ifade bulmayan belli boyutlardaki genetik değişikliklere de direnme kapasitesini gözler önüne serer.[5] Dahası, bireysel özelliklerde çeşitlemeler ortaya çıksa bile, belli bir türün her neslinde döllenmiş yumurtalar, hayret verici bir güvenilirlikle o türün bir üyesi olduğu açıkça belli bir yetişkin organizma haline gelecek şekilde büyür.

Son yirmi yılda, döllenmiş bir yumurtadan olgun bir fenotipin oluşturulmasıyla ilgili incelikli mekanizmalar hakkında çok şey öğrendik. Bu mekanizmaların hassasiyet ve kesinliği bizi pekâlâ huşu içinde bırakabilir ancak bu hassasiyet ve kesinlik aynı zamanda bir sorunu da beraberinde getirir; çünkü bunlar çoğunlukla sadece birkaç molekülün tam yerlerine yerleştirilmesine bağlıdır. Schrödinger organizmanın, düzensizliğin güçlerine karşı durmasını sağlayan "olağanüstü" yeteneğine şaşıyordu; ama belki de dikkatini yanlış yere yöneltmişti. Bana kalırsa, her kuşakta birey olarak organizmanın zigottan erişkinliğe uzanan tehlikeli yolu katedişindeki güvenilirlik, genin maddi yapısının kuşaklar boyunca sürdürülmesinden çok daha olağanüstüdür. Böylesi etkili bir güvenilirliğin nasıl sağlandığı sorulabilir. Gelişen

4. Benzer bir bakış Maeshiro, T. ve Kimura, M.'nin (1999) şu sözlerinde bulunabilir: "Sağlamlık ve değişebilirliğin yaşamın devamı ve organizmaların evrimi için ön koşullar olduğu varsayımı, evrimin bütün yönlerine uygulanabilir... Sağlamlık ve değişebilirliğin gerekliliği, yaşamın evriminin temelindeki evrensel tek yöndür belki de."

5. Bkz. Gerhart, J. ve Kirschner, M. (1997).

organizma, nihai amacına ulaşınada nasıl böylesi bir başarıya ulaşabilir? Bu tür sorular, çok eski dönemlerden kalmış izlenimi verebilir – gerçekten de bir zamanlar biyolojinin temel sorularıydılar. Ancak son on yılda, şaşırtıcı bir inatla yeniden ortaya çıktılar. Yeniden ortaya çıkışlarıyla birlikte de biyologlar, Max Delbrück'ün "Böylesi bilge bir 'yaşlı tilki'nin birkaç kuru sözcükle açıklanmasını bekleyemeyiz " şeklindeki gözleminin doğruluğunu takdir etmeye başladılar.

ORGANİZMA NEDİR?

Kabaca ele alındığında, "organizma nedir?" sorusu biyolojinin ayrı ve kendine özgü bir bilim olarak ortaya çıkışına işaret eden soru olarak görülebilir. Bu olay genellikle 1802'de tesadüfen üç yazarın birbirinden bağımsız olarak "biyoloji" sözcüğünü ortaya atmasına bağlanır. Bu yazarların hepsine göre de bu yeni terim, canlılar dünyasını cansızlarınkinden ayırıyor ve bu ayrımın bir sonucu olarak da yeni bir "Yaşam Bilimi"ni tanımlıyordu.[6]

Peki ama on sekizinci yüzyılın sonlarında yaşayan bu bilimadamları için, canlıları cansızlardan böylesine kesin bir biçimde ayıran şey neydi? Buna verdikleri cevap tek bir sözcükten ibaretti: *organizasyon*. Organizmayı Yunanca kökeni *organon*'dan (alet) ayırt etmeyi sağlayan şeyin, biçim ve davranışın kaynağının bizzat organizmanın *içinde* oluşmasına yol açan, bölümler arasındaki özel düzen ve etkileşim olduğu düşünülüyordu. Bir alet kaçınılmaz olarak o aleti kullanacak birini gerektirdiği halde, organizma, kendi aklı varmış –kendi kendini yönetiyormuş– gibi davranan bir organlar (ya da aletler) sistemidir.

6. Almanya'da Treviranus ve Oken ve Fransa'da Lamarck tarafından. Aslına bakılacak olursa bu terim, iki yıl önce İngiltere'de, Burdach tarafından tıbbi bir incelemedeki bir notta ortaya atılmış bulunuyordu. (Bkz. Schiller, J., 1978, s. 1).

Aslında *organizma* ve *organizasyon* sözcükleri, çağdaş kullanımlarını hemen hemen aynı zamanda kazanmıştır. Immanuel Kant 1790'da, organizmanın ilk modern tanımlarından birini ortaya atmıştır – bu, tam anlamıyla bir tanım değil, "organizmayla kastedilen şeyi tanımlamaya yarayan" bir ilke ya da düsturdur: "*Organize olmuş bir doğal ürün, içerisindeki her şeyin karşılıklı olarak hem araç hem de amaç olduğu bir üründür.* Böyle bir üründe hiçbir şey boşuna, amaçsız değildir ya da kör bir doğal mekanizmaya atfedilemez."[7] Organizmalar, der Kant, "önce, pratik bir amaç değil doğanın amacı olan bir *amaç* [*Zweck*] kavramına nesnel gerçeklik kazandırır ve böylelikle de doğal bilimlere... aksi takdirde bu bilime sokulması –böylesi bir nedensellik olanağı *a priori* kavranamayacağı için– kesinlikle meşru sayılamayacak... bir teleoloji için temel sağlarlar."[8] Bu tür nedenselliği ayrıntılı bir biçimde inceleyen Kant şöyle yazmıştır: "Böyle bir doğal ürünün içindeki her bir parça, mevcudiyetini tüm diğer parçalara borçlu olmasının yanı sıra, *diğerleri* ve bütün *uğruna* varolan bir şey, yani bir alet (organ) olarak düşünülür... diğer parçaları *üreten* –ve bunun sonucu olarak her birinin karşılıklı olarak birbirini ürettiği– bir organ olarak... ancak o zaman ve ancak bu nedenle böylesi bir ürün, *kendi kendini organize eden bir varlık* olma sıfatıyla, *doğal amaç* [*Naturzweck*] olarak adlandırılabilir."[9] "*Kendi kendini organize eden*" ifadesi, canlı varlıklara ilişkin olarak ilk defa burada kullanılmıştır. Kant bu ifadeye, tasarıma dayalı sava karşı açık muhalefetini belirtmek ve vurgulamak için başvurmuştur. Doğanın organizasyonundan sorumlu olan, dışsal bir güç ya da kutsal bir mimar değil, bizzat varlığın içsel dinamikleridir sadece.

Dolayısıyla biyolojinin doğuşu, sadece yeni bilimin konusunu ve temel sorusunu değil, aynı zamanda aranacak olan cevabın

7. Kant, I. (1993), 66, s. 558. 8. *A.g.y.*
9. *A.g.y.*, 65, s. 557. (İtalikler orjinaldir)

biçimini de belirlemiştir. Organizmanın ne olduğunu ortaya koymak, organizasyondaki, organizmanın içsel amaçlılığını tanımlamış, organizmaya kendine ait bir bilinç vermiş ve onun kendi kendini organize etmesini sağlamış olan özel niteliği tasvir etmek olacaktır. Organizma nedir? Organizma, salt kendi kendini düzenleme (*self-regulation*) –kendi kendini yönlendirme (*self-steering*)– yetisine değil, aynı zamanda, belki de en önemlisi, kendi kendini oluşturma (*self-formation*) yeteneğine de sahip, sınırları belli fizikokimyasal bir cisimdir. Organizma, kendine has organizasyonu sayesinde özerk ve kendini kendini var eden (*self-generating*) bir "kendilik"e (*self*) dönüşmüş maddi bir varlıktır.

Giderek daha incelikli otomatlar yapılmasının yarattığı hayranlık, on sekizinci yüzyılın sonları ve on dokuzuncu yüzyılın başlarında doruk noktasındaydı; zanaatkârlar ve mühendisler canlıya benzer bu mekanizmaların yapımında için olağanüstü hünerler sergiliyorlardı. Yine de kimse bunlara kanmamıştı. Tıpkı çağdaşları gibi Kant'a göre de, ne kör rastlantının, ne salt bir mekanizmanın, hele hele mevcut makinalardan herhangi birinin, gerçek canlılarda böylesi aşikâr olan kendi kendini oluşturma ve organize etme özelliklerini kendisinde yaratamayacağı açıktı. Kant şöyle yazmıştı: "Kesin konuşacak olursak, doğanın organizasyonunun bildiğimiz nedenselliklerin hiçbiriyle benzeşen bir yanı yoktur."[10] Dolayısıyla biyolojinin sonraki yıllardaki bariz görevi, bu özel tür organizasyonun ya da "kendi kendinin organizasyonu"nun niteliğini anlamaya çalışmak olacaktı.

Biyoloji bilimi ondokuzuncu yüzyılda, her ne kadar solunum ve metabolizma gibi fizyolojik süreçlerin fizikokimyasal temellerini aydınlatma konusunda dikkat çekici gelişmeler göstermişse de, ne yazık ki organizasyon sorununa ilişkin neredeyse hiçbir ilerleme kaydedememişti. Fizyolojinin kimyası konusundaki

10. *A.g.y.*

anlayışımıza çok büyük katkılarda bulunmuş olan Claude Bernard bile yüzyılın sonlarına doğru ümitsizliğe kapılmak üzereydi. 1878'de şunları yazıyordu: "Her varlık ve her organ için bir tür önceden oluşmuş tasarım söz konusudur; öyle ki, uyumlu bir düzenleme içeren her fenomen, yalıtılmış olarak ele alındığında doğanın genel güçlerine bağımlıyken diğerleriyle ilişkili olarak ele alındığında özel bir bağı gözler önüne serer: Sanki görünmez bir rehber, [fenomeni] takip ettiği yolda yönlendirmekte, ait olduğu yere doğru yöneltmektedir."[11]

Ancak yirminci yüzyıl çok daha cömert davranmıştır. Moleküler biyolojinin keşfiyle, biyologlar sanki aradıkları homunculusu nihayet bulmuş ve sonuçta bunun da bir molekül olduğu ortaya çıkmıştı. Bernard'ın 1878'de yazdıklarını yüz yıldan daha kısa bir süre sonra yeniden okuyup değerlendiren François Jacob şöyle yazmıştır: "Bu satırlarda bugün değiştirilmesi gereken tek bir sözcük bile yoktur: Modern biyolojinin altına imza atamayacağı hiçbir şey içermiyor burada yazılı olanlar." Jacob'un bu eski kördüğüme bulduğu çözüm, üçüncü bölümde de gördüğümüz gibi, genetik programdı. Organizmayı "takip ettiği yolda yönlendirmek, ait olduğu yere doğru yöneltmek" için gerekli "görünmez rehber", "kimyasal kökler sekansında" yazılı, hücre yapısının en içine gömülü durumdaydı.[12]

Kant'ın, organizmanın gelişimini nihai amacına doğru yönlendirme becerisine sahip mekanik bir aygıt hayal edememesinin açık nedeni, onun zamanında böylesi bir otomatın, bu tür bir yeteneğe sahip bir makinenin mevcut olmamasıydı. Bu, sonraki

11. "Il y a comme un dessin préétabli de chaque être et de chaque organe, en sorte que si, considéré isolément, chaque phénoméne de l'économie est tributaire des forces générales de la nature, pris dans ses rapports avec les autres, il révèle un lien special, il semble dirigé par quelque guide invisible dans la route qu'il suit et amené dans la place qu'il occupe." (Bernard, 1878, s. 51, aktaran Jacob, F., 1976)

12. *A.g.y.*, s. 4.

150 yıl boyunca da gerçekleşmeyecekti. Halbuki yirminci yüzyılın ortalarına doğru, Jacob'un, organizmalarla geçmişteki makineler arasındaki uçurumu şu ya da bu şekilde kapatma vaadinde bulunan yeni türden bir makinenin, bir tür mekanik aygıtın gelişimini izlemek için etrafına bakması yeterliydi.

Warren Weaver, 1949'da kaleme aldığı "Organize Karmaşıklığın Sorunları" başlıklı yazısında şöyle diyordu: "Savaşın günahlarından... yirminci yüzyılın bu karmaşık problemlerini çözmede bilime yardımcı olma açısından büyük öneme sahip... iki yeni gelişme ortaya çıkmıştır."[13] Bunların ilki, modern savaş yöntemlerinin doğurduğu çok sayıda veriyi işlemek –ve bunun belki de en iyi bilinen örneği olarak, giderek daha ustalıklı aygıtlarla şifrelenen düşman mesajlarını çözmek– için oluşturulmuş elektronik bilgisayardı.[14] İkinci gelişmeyse, Norbert Wiener'in makineler ve canlılardaki kontrol ve iletişimin incelenmesini tanımlayan, *sibernetik* terimiyle anılır genellikle. Wiener ve takipçileri, Wiener'ın uçaksavarların hassasiyetini geliştirmek için tasarlanmış "hedefe yönelik" ve "kendi kendini yönlendiren" aygıtlar üzerinde edinmiş olduğu deneyimden yola çıkarak, canlı organizmalara her açıdan benzeyen amaçlı, yani belli amaçlar güdebilen makineler inşa etmeyi hayal ediyorlardı. Gerçekten de bu makineler, bizzat Kant'ın organizmanın tanımlayıcı özelliği olarak ortaya koyduğu ("içerisindeki her şeyin karşılıklı olarak hem araç hem de amaç olduğu") dairesel nedenselliğin ilkeleri üzerine kurulacaktı.

Bu iki gelişme, açıkça birbiriyle ilintiliydi – en azından zaman, mekân ve onları doğuran ihtiyaçlar açısından. Ancak popüler imgelemde hep bir araya getirilmelerine, Wiener'in umutlarına ve hatta John von Neumann'ın birleştirme çabalarına karşın, bu iki gelişme arasındaki aşikâr farklar varlıklarını korumuştur.

13. Weaver, W. (1949), s. 540.
14. Bkz. Andrew Hodges'in Alan Turing biyografisi. (1983)

Vurgu, birinde hesaplama gücü, diğerinde ise organizasyon ve –özellikle 1950 ve 1960'larda giderek artan bir biçimde– kendi kendini organize etme (*self-organization*) ilkeleri üzerinde olmuştur.[15] Aslında bu iki gelişmede somutlaşmış olan görüşler arasındaki fark ancak 1980'lerde yumuşamaya başlamış ve bunun ilk adımları da bağlantıcılık (*connectionism*), paralel işlemciler ve nöronal ağların ortaya çıkmasıyla atılmıştır. Yine de Jacob'un, DNA sekansının Bernard'ın "görünmez rehber"i olarak iş görebileceği iddası tümüyle, hâlâ birbirinden ayrı duran bu iki gelişmenin bir araya getirilmesine dayanıyordu. Jacob'un program metaforu, doğrudan Turing'in orijinal bilgisayar modelinden kaynaklanıyordu –okuyucu, birinci bölümdeki, "genetik maddeyi bilgisayarın manyetik bandına" eş sayan alıntıyı hatırlayacaktır[16]– fakat amaçlı bir makine fikri, Wiener'in sibernetik hayalinden ödünç alınmıştı. Ancak buradaki sorun, program genoma yerleştirildiğinde, sibernetiğin hedefe yönelme ve kendi kendini organize etme hayallerinin büyük bir kısmının yok olmasıdır. Aynı şey, güvenilirliğin önemine ilişkin bilinç ve buna bağlı olarak da bu güvenilirliğin sağlanması için gerekli türden düzenleyici ilkelere verilen değer için de geçerlidir. Örneğin fazlalık (*redundancy*), güvenilir sistemlerin kurulmasında çok temel bir tasarım oluşturma ilkesidir ve gelişim yollarında (*developmental pathways*) son dönemlerde keşfedilmiş olan yaygın fazlalığın bu kadar şaşkınlıkla karşılanmış olması ancak bu hafıza yitimi göz önüne alınacak olursa anlaşılabilir.

15. Özellikle von Neumann'ın von Neumann, J. (1966)'da basılmış olan 1949 yılına ait ders notlarına bkz. Savaş sonrası dönemde "kendi kendini organize etme" konusundaki fikirlere ilişkin ek bir tartışma için bkz. Keller, E. F. (2000b).

16. Jacob, F. (1976), s. 9.

GENLER VE FAZLALIK

Gen "nakavt"larının (*knockout*) etkileri hiç şüphesiz moleküler biyolojideki yeni tekniklerin sunduğu sayısız sürprizin en sarsıcıları arasında yer alır. Gen klonlamasının bulunduğu 1970'lerin başından bu yana, memelilerdeki bir genin işlevini belirlemek için kullanılan temel yöntemlerden biri, genin klonlanması ve daha sonra da kendisinde bu gene karşılık gelen proteinin (ya da proteinlerin) ve bunun (ya da bunların) işlevinin saptanmış olduğu organizmalarda, homolog bir genin aranması şeklindeydi. Ancak on yılı aşkın bir süre önce, gerçek biyolojik bağlamları içerisindeki belli memeli genlerinin hedef alınarak bozulmalarını (*targeted distruption*) –ya da nakavtlarını– sağlayan yeni teknikler, bunların işlevlerinin *in vivo** incelenmesini olanaklı hale getirdi. Bunun sonuçları herkes için şaşırtıcı oldu: Nakavtlar çok ender olarak beklenilen etkileri yaratıyordu. Pek çok durumda, normal bir geni nakavt etmek ve yerine anormal bir kopya koymak, o genin temel bir işlevi olduğu düşünüldüğü durumlarda dahi, hiçbir etkiye yol açmamıştı; hatta nakavt etme / yerine koyma prosedürü birkaç vakada işlevin *iyileşmesine* yol açıyor gibiydi.[17]

Bu şaşırtıcı sonuçların haberi, 1993'te *The NewYork Times*'ın bilim bölümüne ulaşmıştı: "Önceleri yaşamsal önemi olduğu düşünülen genlerden mahrum bırakılan kemirgenler, yaşamlarını sürdürme konusunda genellikle pek bir sorunla karşılaşmıyorlar. Bu, bilimadamlarına göre bu hayvanların yapım planında yaygın bir fazlalığın söz konusu olduğunu kanıtlamaktadır. Anlaşılan, hayvanın DNA'sından önemli bir gen atıldığında, diğer genler oyundan çıkan oyuncunun yerini doldurabilmektedir... [Dr. Ca-

* Canlı içinde. (ç.n.)
17. Bkz. Morange, M. (1998), 7. bölüm.

pecchi şöyle diyor:] 'Göründüğü kadarıyla, gelişim süresince farklı devreler farklı zamanlarda kullanılıyor ve organizma çeşitli seçeneklere sahip. Bir sorunla karşı karşıya kaldığında organizmanın bir çözüm üretmesi gerekir. Bu çözüm bazen olağanüstü olur, bazense sıradan'... Dr. Capecchi, bir organizmanın oluşum ve gelişim süreci boyunca meydana gelen çok sayıda moleküler hata göz önüne alındığında, mevcut fazlalığın, yaşamın sürdürülmesi açısından son derece önemli olduğunu belirtiyor. 'Eğer genomumuzda... yaygın bir çakışma [*overlap*] ve fazlalığa sahip olmasaydık, bugün herhalde burada olamazdık.'"[18]

Ancak işin doğrusu, fazlalık bütünüyle yeni bir fenomen değildi. Yabani canlı türlerinin genotiplerinde çok yaygın bir polimorfizm bulunduğuna ilişkin kanıtlar, 1950'lerden beri birikmektedir.[19] İlgili genin her iki kopyasının (alellerin) işlevsiz olduğu durumlarda dahi, kendilerinde buna ilişkin hiçbir fenotipik etkiye rastlanmayan mutantların varlığı da deneysel genetikte 1960' lardan beri gözlenmektedir. Bu tür mutantlar, yabani türler (mutant olmayan biçimler) tarafından üretildiği bilinen enzimleri üretemediklerinden ötürü "hükümsüz" ("sıfır" [*null*]) olarak adlandırılmıştır. Bunlarda fenotipik bir etkinin görülmemesi, ilk kez saptandığında büyük bir şaşkınlığa yol açmış fakat beklenen etkilerin ortaya çıkmamış olması ancak son on yılda ciddi bir ilgi uyandırmıştır.

"Nakavt" teknikleri sayesinde bu tür "sıfır etki" (*null effect*) vakaları katlanarak artmıştır ve bugün bu alandaki araştırmacılar bunların, genetik yollardaki yaygın işlevsel fazlalığın varlığını açık bir biçimde gösterdiği konusunda uzlaşırlar. Gerçekten de –transkripsiyon, transkripsiyon aktivasyonu, genetik yollar ve

18. Angier, N. (1993).

19. Yüksek düzeyde genetik polimorfizmin gözlemlenmesi, Motoo Kimura'nın "nötr" evrim kuramına büyük destek sağlamıştır ve bugün bazıları, bunun "nakavt" deneylerinin son zamanlarda sağladığı bulgularla da bir bağlantısı olduğunu düşünmektedir.

hücrelerarası etkileşimler düzeyindeki– işlevsel fazlalık, karmaşık organizmalarda gelişim organizasyonunun önde gelen bir özelliği olarak belirginleşmiş ve bu durum, *The New York Times*'a ulaşmadan önce, bilimsel literatürde yıllarca şaşkınlık yaratagelmiştir. Sydney Brenner ve meslektaşları 1990'da "fazlalık, genetikçilerin ödünü koparıyor" diye yazmıştı ve bu korkunun nedenleri herkes için gayet aşikârdı.[20]

İlk olarak, "sıfır" mutantlarda fenotipik bir etkinin görülmeyişi, gelişim dinamiklerinin araştırılmasında genetik analizin sağlayabileceği yararın belirgin sınırları olduğunu açığa çıkarmıştır. Genetiğin temel teknikleri, mutantların fenotipik etkiler üzerinden saptanmasına dayanır (*mutation screening*), ancak ayırt edici fenotipik bir işaretin (*marker*) olmayışı, bu tür mutantları böylesi elemelere görünmez kılar. Bazen söylendiği gibi genetik, fazlalığa karşı kördür. Ancak daha da endişelendirici olan, fazlalığın, genetik paradigmanın açıklayıcı çerçevesinin bütününe bir tehdit oluşturmasıdır – bu, laboratuvarda kullanılan bir yöntemin kör noktasından çok daha ciddi bir sorundur. Diethard Tautz şöyle yazmıştır: "Bir genetikçi, belli bir mutasyonun belli bir fenotipe nasıl yol açtığını genellikle tam olarak açıklayamasa da... tek ve doğrudan nedensel ilişkilerin varolduğunu savunmak durumundadır. Belirli fenotipler elde etme amacı taşıyan sistemli mutagenez deneylerinin hepsinin temelinde, genellikle her seferinde sadece tek bir mutasyonun etkilerini gözleme imkânı sağlıyor olmalarından ötürü, bu genetik paradigma yatar... [Ancak] en iyi paradigma bile sonunda bir krizle karşı karşıya kalır. Bu tür bir krizin patlak vermesiyse çok yakındır."[21]

Tautz'ı genetiğin geleneksel paradigmasında patlak verecek bir krizden söz etmeye iten şey, fazlalığın sadece teknik açıdan genetiğin yöntemleri için ulaşılmaz olarak kalması değil, aynı zamanda evrimsel açıdan da pek anlamlı görünmemesidir. Eğer

20. Brenner, S., vd. (1991). 21. Tautz, D. (1992), s. 263.

genlerin doğal seçimin birimleri olduğu varsayılıyorsa, fazla genler evrimle nasıl ortaya çıkmış olabilir? Dahası, çok az fenotipik etki gösterdiği, hatta hiç göstermediği ortaya konan nakavt genlerin birçoğu, evrim boyunca görmüş oldukları korunumun derecesinin büyüklüğünden ötürü, önceleri önemli bir işlevi olduğu sanılan genlerdi. Ancak kendilerini barındıran organizmaya doğal seçim açısından gözle görülür hiçbir avantaj sağlamadıkları halde varolmaya devam etmelerini nasıl açıklayacağız? J. H. Thomas'ın da söylediği gibi: "Fazlalığın bu kadar yaygın olması belki de şaşırtıcıdır, çünkü doğal seçime ilişkin ne tür bir avantaj sağlayabileceği ilk bakışta çok açık değildir. Tamamıyla aşırı nitelikte iki gene sahip olmak, evrimsel zaman cetvelinde, istikrarsız bir durum olmalıdır... Benzer bir akıl yürütmeyle, kısmi olarak fazla nitelikteki genlerin bile bu özelliklerini yitirme eğilimi göstereceği öne sürebilir."[22]

1950'lerde enformasyon kuramına ilişkin ilk araştırmalardan çıkarılan temel derslerden biri, enformasyon aktarımında sadakatin sağlanabilmesi için fazlalığın gerekli olduğuydu. Fazlalığa evrimsel açıdan bir anlam bulma ihtiyacına cevap vermeye çalışan Tautz, bu dersi hatırlar ve canlı sistemlere yönelik olarak bariz bir analoji öne sürer: "Erişkin bir organizmanın oluşumu, yumurtada ve onun genomunda bulunan enformasyonun aktarımı olarak görülebilir... Her bir [gelişim aşamasında] potansiyel bir enformasyon kaybı söz konusudur ve gelişmekte olan organizma da bu kayba karşı önlemini almak zorundadır. Bu da seçim baskısının fazlalıkların evrimine yol açmasını sağlayan iyi bir temel oluşturur. Bu baskının çok fazla olmasına gerek yoktur; çünkü embriyogenezin başarılı bir şekilde tamamlanma olasılığı üzerindeki en ufak etki dahi, yavruların yaşamını sürdürme olasılığında kendini doğrudan gösterecektir... Dolayısıyla fazla nitelikteki düzenleyici yolların evrimi, karmaşık metazoan yaşamın

22. Thomas, J. H. (1993), s. 395.

mantıksal bir sonucu olarak görülebilir."[23]

Ancak şunu gözden kaçırmayalım: Enformasyon kuramından çıkarılan bu dersin bir anlam kazanabilmesi için Tautz, doğal seçimin birimi olarak genin yerine organizmanın bütününü, ya da daha doğru bir ifadeyle organizmanın yaşam döngüsünü koymak zorunda kalmıştır. Fazlalığın evrimi için gerekli olan seçim baskısı, bireysel genlerin yaşamlarını sürdürmelerinden ziyade yavruların yaşamlarını sürdürmesi bağlamında etkinlik gösterir! Başka bir deyişle, burada bizzat yaşam döngüsünün dayanıklılığı evrimin konusu haline gelmiştir.

MÜHENDİSLERDEN ÖĞRENMEK

Dikkatini organizmanın yavrularının yaşama yetisine yoğunlaştıran Tautz üstü kapalı olarak, can alıcı bir açıdan genetik paradigmanınkini doğrudan tamamlayıcı nitelikte bir açıklayıcı ve analitik çerçeveye başvurmaktadır. Mutasyon analizine bağımlılığı yüzünden genetik, gelişimi, bu süreçte başarısızlığa veya sapmalara yol açan şeyin ne olduğu sorusunu sorarak açıklamaya çalışır son tahlilde. Bu yaklaşım üstü kapalı bir şekilde, normal gelişimin nedenlerinin mantıksal bir çıkarma işlemiyle –yani fenotipik başarısızlıkları sayesinde saptanabilen tüm genlerin dökümüyle– çıkarsanabileceğini varsayar. Buna karşılık gelişimin istikrarı odağa alındığındaysa şu sorular gündeme gelir: Bunu sağlamak için gerekli olan şey nedir? Gelişim sürecine, varlığını sürdürebilmesini sağlamak için gerekli güvenilirliği bahşeden şey nedir?

Bu ayrım, yirminci yüzyılın ilk yarısına hâkim olan –ve birçok embriyoloğun genetik alanında çalışan meslektaşlarının iddiaları karşısında tetikte durmasına yol açan– genetik ile klasik

23. Tautz, D. (1992), s. 264.

embriyoloji arasındaki ayrımla birtakım benzerlikler gösterir.[24] Ancak bu durum, (tüm kötü hava ve trafik koşullarına rağmen hedeflerine ulaşmaları hemen hemen kesin olan uçakların tasarımı örneğinde olduğu gibi) karmaşık sistemler için performanslarının güvenilirliğini temel alan tasarım ilkeleri oluşturmaya çalışan bir mühendise de aynı –hatta belki de daha fazla– oranda tanıdık gelecektir. Kısacası, amaçları (ya da kaygıları), mühendisleri –hem de enformasyon kuramının ortaya atılmasından çok önce– genetik analizin geleneksel tekniklerine en uzak noktadaki tasarım ilkesine yöneltmiştir: Eğer amaç bir sistemin güvenilirliğini sağlamaksa, atılacak ilk adım sistemi yaygın bir fazlalıkla donatmaktır.[25]

Embriyolojinin ilk dönemlerindeki bilim adamlarından bazıları bu genel düşünce biçiminin en azından bir yönüne aşina gibiydiler. Yirminci yüzyıl başlarında önemli bir Alman embriyoloğu olan H. Braus 1906'da, iskelet yapısının kas dokularının düzenlenişine bağımlılığını ifade etmek için "çifte sigorta" (*double assurance*) terimini ortaya atmıştı.[26] Uzun yıllar sonra Hans Spemann da Silliman Konferansları'nda, "gelişimde sinerjetik ilke" (*synergetical principle of development*) adını verdiği bu ilkeyi ayrıntılı bir biçimde ele almıştır. Spemann şöyle der: "'Çifte sigorta', bir mühendislik terimidir. İhtiyatlı bir mühendis, bir yapıyı, gerçekte taşımasına asla gerek olmayacak bir yüke dayanabilecek sağlamlık ve kalıcılıkta inşa eder."[27] Ancak 20. yüzyılın ortalarına gelindiğinde mühendisler, 1940'lardaki savaşla ilişkili çabalarının bir sonucu olarak, güvenilirliği sağlamanın diğer

24. Bkz. Keller, E. F. (1995), 1. bölüm.

25. Biyoloji filozofu William Wimsatt, biyolojide mühendisce yaklaşımın önemini yıllarca vurgulamıştır (örneğin bkz. Wimsatt, W., 1981; 2000). Von Neumann'ın güvenilmez unsurlardan güvenilir organizmaların oluşturulması üzerine yazdığı makaleden (1956) esinlenen Wimsatt, biyologları ve biyoloji filozoflarını, sağlamlığı bir evrimsel tasarım ilkesi olarak düşünmeye çağırmıştır.

26. Braus, H. (1906). 27. Spemann, H. (1938), s. 92-3.

yollarını –bilinen yapısal fazlalık mekanizmalarının yanı sıra bizzat organizasyonları sayesinde kendi kendilerini dengeleyen karmaşık etkileşim sistemlerinden yararlanmayı– göz önünde bulundurmayı da öğrenmişlerdi. Çok kısa bir süre sonra bu dersler de en azından bazı embriyologların düşüncelerine sinmişti.

Bu derslerden yararlanan (ve elbette ki en çok hatırlanan) embriyologlardan biri olan C. H. Waddington şunları yazmıştır: "Mühendisler, yakın tarihte yaşanan savaş boyunca, daha önceki kuşakların akıllı bir varlık dışında hiçbir şeyin beceremeyeceğini düşündükleri görevleri yerine getirecek mekanizmalar tasarlamada hüner kazanmışlardır... Kendi kendini düzenleyen bu mekanizmaların uyandırdığı fikirler, biyolojiyle yakından ilgili olmanın yanı sıra alışılmışın oldukça dışındadır."[28] Waddington, Kraliyet Hava Kuvvetleri Kıyı Komutanlığı'nın İşlem Araştırma Bölümü'nde bizzat çalışmış ve hem kendisinin hem de arkadaşlarının kendi kendini yönlendiren atış tekniğine ilişkin deneyimlerinden –1950 ve 1960'ların sibernetiğinde gittikçe artan bir oranda yaygınlaşacak olan– şu analojiyi kurmayı öğrenmişti: "Otomatik bir pilotun, hedefi arayan bir silahın ya da bir embriyonun davranışları, bunların hepsi belli bir amaca yönelmiş bir eylemin genel özelliklerini sergiler."[29] İşte Waddington'ın "kanalize olmuşluk"a (*canalization*) ilişkin çalışmaları bu tarihte ve bu bağlam içerisinde başlamıştır.[30]

Waddington, terimi ilk kez ortaya attığında şöyle yazmıştır: "Temel tez, doğal seçime tabi bir organizasyonda meydana gelen gelişimsel tepkimelerin genellikle kanalize olmuş olduğudur. Bir başka deyişle, tepkime süresince varolan koşullardaki küçük değişimlerden bağımsız olarak tek bir nihai sonuca ulaşmaya ayar-

28. Waddington, C. H. (1957), s. 141.
29. Waddington, C. H. (1971), s. 20.
30. Ancak Edward Yoxen, Waddington'ın savaş sırasındaki araştırmalarının, kanalize olmuşluk konusundaki fikirlerinin gelişiminde özel bir etkisi olduğuna dair herhangi bir kanıt bulamamıştır (bkz. Yoxen, E. J., 1986).

lanmışlardır." Waddington'ın görüşüne göre bu kanalize olmuşluk, sağladığı aşikâr avantajların bir sonucu olarak doğal seçim yoluyla organizmaya dahil edilmiştir ve "varolmanın içerdiği kaçınılmaz tehlikelere rağmen normal, yani optimal tipin üretilmesini sağlar."[31] Kanalize olmuşluk, Waddington'ın Alfred North Whitehead'den almış olduğu, kendisinin "epigenetik manzaralar"a ilişkin savaş öncesi fikirlerinin büyük bir kısmıyla açık bir biçimde uyum gösteren bir terimdir.[32] Fakat biyolojik organizyonların bu tür karakteristik özelliklerine dair kuramsal bir açıklamanın mümkün olabileceğini ancak savaştan sonra düşünmeye başlamıştır. Waddington, "gelişimin kanalize olmuşluğu"nu açıklamak için "geleneksel gen kuramının 'epigenetik bir kuram' –yani klasik genetiğin ayrı ve bağımsız varlıklarının yerine, etkileşimleri sayesinde gelişime 'kilitlenebilecek' gen topluluklarını koyan bir kuram– ile tamamlanması gerekir."[33] der. Bir başka deyişle, gelişimdeki istikrarın açıklaması, gelişim sürecini meydana getiren karmaşık tepkimeler sisteminde aranmalıdır.

Waddington'ın 1970'lere kadar uzanan kuramsal çabalarının çoğunun temelinde bu tür davranışlar sergileyen nicel modellerin araştırılması yatar. Ancak kısa bir süre sonra, Ross Ashby ve diğer sibernetikçilerin kendi kendini düzenleyen sistemlere ilişkin olarak geliştirmiş oldukları belli modellerin biyolojik gelişim için gerçekten uygun olmadığı sonucuna varmış ve onun yerine metabolik tepkimelerin karşılıklılığına dayanan geri besleme modellerine yönelmiş, ancak bunlarla pek de başarılı olamamıştır. Bugün, aradan geçen zamanın verdiği avantajla dönüp geriye bakıldığında, çalışmalarının kuramsal yönü değil, 1940 ve 1950'lerde labortuvarında gerçekleştirdiği deneysel araştırmalar daha ilgi çekici görünmektedir.

31. Waddington, C. H. (1942).
32. Bkz. Gilbert, S. F. (1991), s. 199.
33. Waddington, C. H. (1948).

Gelişimsel istikrar üzerine yoğunlaşmasının sonucu olan bir dizi çalışmasında Waddington, genetiğin standart tekniklerini kullanarak, fenotipik açıdan sessiz kalan bir genetik değişimin varlığını saptamaya yarayan bir yöntem bulmuştur. Örüntü oluşumunda (*pattern formation*) (sirkesineğinde göğüs bölgesindeki kılların sayısı gibi) alışılmıştan fazla değişkenlik gösteren mutantları seçip daha sonra bunları şiddetli seçim baskılarına maruz bırakarak, yabani populasyonlarda, yaygın ama saklı bir genetik değişkenliğin varolduğu sonucunu çıkartmayı başarmıştır. Böyle gizli değişkenlikler, organizmanın beklenmedik çevresel streslere uyum yetisini artırarak, aynı anda gelişimin hem sağlamlığına hem de esnekliğine katkıda bulunur. Waddington'a göre, bu değişkenliğin yabani bireylerde ifade bulmuyor olması şunu gösterir: "Örüntü bir şekilde istikrarlı hale getirilmiş ya da tamponla desteklenmiştir. Anormal genin etkisinin... örüntüde bir istikrarsızlığa yol açmak olması gerekir ki doğal olarak varolan genetik değişkenlik ifade bulabilsin ve seçime tabi olabilsin."[34]

Waddington son birkaç yıldır, biyologlar arasında yeniden güncellik kazanmaya başlamıştır ve kanalize olmuşluk üzerine yaptığı çalışmanın "erken doğmuş bir buluş" olduğu söylenmektedir.[35] Ancak, üçüncü bölümde de belirtmiş olduğum gibi, Waddington'ın genetiğe bakışı 1950 ve 1960'larda Amerikalı genetikçiler arasında pek rağbet görmemişti ve kazanılmış özelliklerin kalıtımı üzerine o dönemde yapılmakta olan tartışmalarla iç içe girmişlikleri de göz önüne alınırsa, kanalize olmuşluğa ilişkin çalışmaların özellikle sorunlu görülmesi neredeyse kaçınılmazdı.[36] Ancak bu bağlamda daha önemli bir nokta, Waddington'ın

34. Waddington, C. H. (1962), s. 226.
35. Wilkins, A. (1997), s. 257.
36. Burada belirtmemiz gereken bir nokta, Waddington'un, İngiliz genetikçiler üzerindeki etkisinin Amerikalı genetikçiler üzerindekinden çok daha büyük olmuş olduğudur. Bunun nedeni, kısmen de olsa elbette ki politiktir. Bu kitabın amacı yirminci yüzyılda genetik alanındaki araştırmaların sosyal ve poli-

gelişime ilişkin epigenetik bir kuram oluşturma çabalarının, haklı ya da haksız olarak, o zamanki meslektaşlarının çoğunun pek ilgisini çekmemiş ve kanalize olmuşluk konusundaki çalışmalarının da, bu konuya ilişkin çok sayıdaki yazısına (ve örneğin Brian Goodwin gibi kendisine bağlı pek çok öğrencisinin çabalarına) rağmen, sonraki yıllarda gelişim genetiği araştırmalarının izlediği yolu çok az etkileyebilmiş oluşudur.[37]

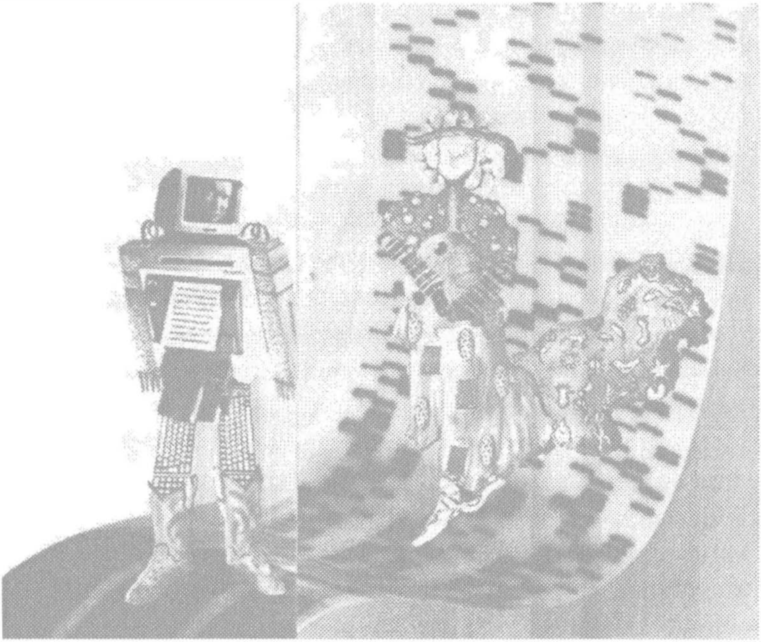
MÜHENDİSLİĞİN BİLGİ BİRİKİMİ İLE BİYOLOJİK BİLGELİK ARASINDAKİ YENİ KESİŞİM NOKTALARI

Sağlamlık ve *güvenilirlik*, *karmaşıklık* ile birlikte, 1990'ların bilimsel ve teknik literatürünün dilden dile dolaşan yeni sözcükleri haline gelmiştir ve bu ilginin büyük bir bölümü, bilgisayar teknolojisinin her zamankinden daha hızlı bir biçimde ilerlemesinden kaynaklanmaktadır. Aslında bu terimler birbirleriyle yakından ilintilidir; çünkü karmaşıklığın artması hata olasılığının ve başarısızlık riskinin artmasını da beraberinde getirir. Dolayısıyla mühendisliğin güvenilmezlikle başa çıkmak ve sağlamlığı sağlamak için yeni tekniklere duyduğu ihtiyaç, her yeni teknolojik gelişmeyle daha da artan bir aciliyet gösterir.

Bu ihtiyacın en aşikâr olduğu alan, –belki de en iyi örnek olarak İnternet'de somutlaşan– dağılımlı bilgisayar sistemleridir.

tik bağlamlarını incelemek olmasa da, Waddington'un kanalize olmuşluk ve "genetik asimilasyon" konusundaki araştırmalarının algılanışına ilişkin bir tartışma, Lisenko'nun fikirleriyle olan kaçınılmaz bağlantısına ve bu bağlantının Soğuk Savaş dönemindeki yüksek bedeline değinmeden geçemez. (Bkz. Gilbert, S. F., 1991, s. 205).

37. Brian Goodwin, Waddington'ın muhtemelen en tanınmış öğrencisidir; fakat morfogenezin anlaşılabilmesi için genetiğinkinden daha global bir kavramsal çerçeveye ihtiyaç duyduğunu (Goodwin, B., 1985) ve daha özel bir bağlamda, morfogenezin doğası gereği sağlam bir süreç olduğunu sürekli iddia etmesine rağmen (Goodwin, B., vd., 1993) etkisi esas olarak aşikâr bir marjinalliğe sahip "kuramsal biyoloji" dünyasıyla sınırlı kalmıştır.



Şekil 11: Bilgisayarlarla organizmaların evliliği. (Gloria Sharp tarafından Los Alamos Science için tasarlanmıştır; Los Alamos Ulusal Laboratuvarı'nın izniyle.)

Gerçekten de İnternet'e bağlanan kullanıcı sayısı arttıkça ve günlük yaşamlarımız bu bağlantılara her geçen gün daha fazla bağımlı hale geldikçe, sorun da dev boyutlara ulaşmaktadır. Leslie B. Lamport dağılımlı bir bilgisayar sistemini "varlığından haberdar bile olmadığınız bir bilgisayardaki hatanın, bilgisayarınızı kullanılamaz hale getirdiği" sistemler olarak tanımlamaktadır.[38] Tek tek her bilgisayarın ve her programın güvenilirliliğini artırmak elbette ki olumlu bir gelişmedir; ancak bunlar mükemmel bir güvenilirliğe kavuşturulsalar bile, bizzat birbirleriyle bağlan-

38. Aktaran Birman, K. P. ve van Renesse, R. (1996), s. 48.

tılı olmaları başarısızlık olasılığının doğmasına yol açacaktır. Dolayısıyla, dağılımlı bir sistemin sağlamlığını garanti altına alabilmek için başka türden önlemler gerekir. Bu ihtiyacı karşılamak için programcılar, Birman ve van Renesse'in deyimiyle "güvenilir şebekeler için yazılım"ı geliştirmeye başlamışlardır. Bunlar, "bilgisayar sistemlerinin, birtakım sorunlar ortaya çıktığında bile normal işleme tarzlarına geri dönmelerini sağlayan programlar[dır]... Sonuçta ortaya çıkan sistemlerin, birtakım bölgeler bağlantıdan koptuğunda (*go offline*) bile kapanmaları gerekmez. Bunun yerine, kazaya maruz kalan sunucuları dışarıda bırakarak çalışacak şekilde hızla yeniden konfigüre olarak eski hizmetlerine devam ederler."[39]

Bu durumla yakından ilintili bir diğer sorun da daha hızlı ve daha ucuz işlem kapasitesi talebinden kaynaklanmaktadır. Yüzyılın son çeyreği içinde, silikona dayanan dijital bilgisayarların işlem verimliliği 10 000 kat artmıştır ve bu sayının 2012'e kadar bin kat daha artacağı tahmin edilmektedir. Ancak bu noktadan sonra bugünkü yaklaşımların önemli birtakım fiziksel sınırlarla karşılaşması beklenmektedir ve bilgisayar tasarımcıları bilgisayar mimarisi için alternatif tasarım ilkeleri aramakla meşguldürler. Bu arayış bir yandan kuantum bilgisayarlarının geliştirilmesi yönünde, öte yandansa entegre devrelerden ziyade moleküllerden oluşan mantık işlemcilerinin (*logic devices*) kullanılması yönünde ilerlemektedir. Bu ikinci yaklaşımın, yukarıdan aşağı (*top-down*) değil, aşağıdan yukarı (*bottom-up*) tarzında olduğu söylenmektedir. Bunun nedeni bu çabaların, oluşturucu birimlerin kendiliğinden sentezine –kendi kendini montajına (*self-as-*

39. *A.g.y.*, s. 50. Birman ve van Renesse'ye göre hata tolere eden yazılımın geliştirilmesinde uygulanan üç temel teknik vardır: "aktif replikasyon" (sistemin yazılımının, önemli programların ya da sunucuların, kullanıldıkları anda, aşırı sayıda kopyasını çıkartması); "yük paylaşma" (verilerin parçalar halinde sunuculara dağıtılması) ve "modülerlik" (farklı modüllerin, belli ihtiyaçları karşılamak üzere çeşitli kombinasyonlarda bir araya getirilmesi).

sembly)– ve kimyasal bağlantılarındaki karşılıklığa –kendi kendini düzene sokmasına (*self-ordering*)– dayanmasıdır. Kimyasal öğelerden oluşmuş bir bilgisayar, bugünün bilgisayarlarından çok daha ucuz olacaktır; ama aynı zamanda hem kendi kendini montajı hem de kendi kendini düzene sokması açısından istatistiki dalgalanmalara tehlikeli bir biçimde duyarlı hale gelecektir. Dolayısıyla bu noktada ortaya çıkan soru şudur: Hataya eğilimli (ve çoğu zaman kusurlu) birimlerden güvenilir bir bilgisayar nasıl oluşturulabilir?

James Heath ve mesai arkadaşları yakın bir tarihte, tam da böyle kusur toleranslı bir bilgisayarın oluşturulması konusunda bazı başarılar elde etmiş olduklarını duyurmuş ve bunlardan kalkarak şunu öne sürmüşlerdir: "Yüzde yüzden daha düşük bir verime sahip elektronik bileşenleri kimyasal olarak sentezlemek, bunları, bağlantılarında hatırı sayılır bir belirsizliğe sahip sistemler şeklinde monte etmek ve yine de güçlü ve güvenilir bir veri iletişim şebekesi yaratmak mümkündür."[40] Heath ve mesai arkadaşları kusur toleransını, "bir devrenin, rastlantısal hatalar fiziksel olarak onarılmaksızın ya da düzeltilmeksizin, istendiği gibi iş görme yeteneği" olarak tanımlıyor ve böylesi bir yeteneğin, "onarım" işinin, yüksek iletişim kanalı kapasitesine sahip, yeterince yoğun bağlantılar içeren, kendini sık sık gözden geçiren ve büyük ölçüde küresel değil yerel "zekâ"ya dayanan yazılımlara havale edilmesiyle kazanılabileceğini öne sürüyorlar.[41] "Tipik bir mikro işlemcide önce çipin ne yapması gerektiğinin tarifi geliştirilir ve daha sonra bu mantık temelinde donanım in-

40. Heath, J. R., Kuekes, P. J., Snider, G. S. ve Williams, R. S. (1998).

41. Heath ve mesai arkadaşları bu son noktayı, Amerikan ve Japon posta sistemleri arasındaki farka ilişkin bir analoji ile daha açık bir hale getirir: "Eğer yerleşim alanları Kartezyen koordinat sistemine göre düzenlenmişse, posta dağıtım sisteminin bir adresi bulması çok karmaşık bir olay halini almaz. Ancak Japonya'da, düzenli cadde isimleri yoktur. Ama yine de yerel postacıların çoğunun bilgisi, mektupları yerine ulaştırmak için yeterlidir." (*A.g.y.*, s. 1720).

şa edilir. [Buradaki] genel yaklaşımsa, bunun tam tersidir. Önce fabrikada sıradan bir dizi tel, şalter ve devre imal edilir, daha sonra da elimizdeki kaynaklar, arzu edilen işlevselliği sağlayacak şekilde şalterler aracılığıyla birbirine bağlanmak suretiyle [etkinlik gösterecekleri] alanda konfigüre edilir."[42]

Kusur toleranslı bilgisayar mimarisinin geliştirilmesinden çıkarılan derslerin en azından bir kısmı, Rodney Brooks ve diğerlerinin 1980'lerin ortalarından beri geliştirmekte olduğu sağlam ve esnek robot sistemlerine yönelik yeni tasarım ilkelerini yansıtmaktadır. 1950'lerden bu yana yapay zekâ alanında hâkim olan varsayım şudur: Problem çözme yeteneği, merkezi bir zekânın, sisteme kayıtlı bulunan sembolik bir dünya tarifi (ya da temsili) üzerinde işlem yapmasından kaynaklanır. Ancak otuz yıl sonra elde edilmiş olan sonuçlar büyük ölçüde hayal kırıklığı yaratmıştır. Bu şekilde tasarlanmış olan sistemlerin çok azının gerçek dünyada çalışabildiği saptanmış ve en başarılı örneklerin bile pek bir işe yaramayacak kadar kırılgan ve esneklikten yoksun olduğu görülmüştür. Brooks 1990'da "yapay zekâ, yavaş büyüme (*incrementalism*) denizinin dibine batmıştır"[43] demiştir.

Brooks ve meslektaşları seçenek olarak, yerine getirmeleri için inşa edilmiş oldukları görevler yerine, dış dünyayla etkileşimleri esnasında karşılaştıkları görevleri yerine getirme yetisine sahip özerk etkenler tasarlamayı önermişlerdir. Böyle bir şey nasıl yapılabilir? Bulunan çözüm, interaktif programlamadır – yani, robotun eylemleri sonucunda karşılaşılan çevre kaynaklı uyarıları algılayacak sonra da bu yolla elde edilmiş bilgiyi işlemeye uygun alt programları araştıracak şekilde tasarlanmış yazılımlar. Brooks bu yaklaşımını "davranış temelli robotik" olarak adlandırmış ve bunun en temel özelliklerini "yerleştirilmişlik" (*situatedness*) ve "cisimleşmişlik" (*embodiment*) olarak tanımlamıştır. Robotlar, soyut birtakım tariflerle ilgilenmek yerine, "siste-

42. *A.g.y.*, s. 1717. 43. Brooks, R. (1990), s. 3.

min davranışlarını doğrudan etkileyen çevrenin 'burada'sı ve 'şimdi'si" ile ilgilenmek üzere "dünyaya yerleştirilmiştir" Dolayısıyla cisimleşmiş durumdadırlar ve "dünyaya ilişkin deneyimleri doğrudandır – eylemleri, dünya ile olan dinamik etkileşimin bir parçasıdır ve bunlar, dolaysız bir geri beslemeyle kendi duyumlarına yansır."[44]

Brooks ve mesai arkadaşları, bu özellikleri uygulamaya koyarken şunlardan yararlanmışlardır: (1) Birkaç görevin eşzamanlı olarak yerine getirilebilmesini sağlayan paralel devreler; (2) davranışın, birbirinden bağımsız olarak gerçekleştirilebilen pek çok "duyum-edim çevrimi"ne ayrılması demek olan "davranış temelli ayrıştırma"; (3) bir birimin yanıtını sadece dolaysız çevresinden gelecek sinyallere bağlı kılan yerel etkileşim kuralları; (4) çeşitli katmanların, birbirlerinden bağımsız bir şekilde iş görebilecek ama aynı zamanda üst düzey görevlerin yerine getirilmesi için gerekli olması durumunda, üst düzey katmanların daha alt düzey katmanların görevlerini üstlenmesine olanak tanıyacak şekilde düzenlenmiş olduğu "sağlam katmanlı kontrol ilkeleri". Bu ekip, şaşırtıcı bir dizi başarıyla, daha önceleri salt biyolojik dünyada (ve muhtemelen özellikle böcek davranışlarının ayırt edici bir özelliği olarak) rastlanan türden bir uyum yetisi ve görünür bir zekâ sergileyen robotlar yapmıştır.[45] Problem çözme yeteneği bu "yaratıklar"da (genel olarak işlevsellikleri gibi), ne içsel temsile ne de önceden programlanmış, merkezi bir sembol işleme kapasitesine gerek gösterir; bu özellik daha ziyade "sistemin, dinamik çevresiyle girdiği yoğun etkileşimin sonucu olan belirgen [emergent] bir özellik" gibi görünmektedirler.[46]

44. Brooks, R. (1991), s. 1227.

45. Brooks, yeni yapay zekâ araştırmalarının erken dönem tarihçesi hakkındaki makalelerinden oluşan son eserine "Kambriyen Zekâsı" adını vermiştir (1999). "İnteraktif programlama" hakkında daha açık bir izah, Lynn Stein'ın bu konu üzerine yakında çıkacak olan kitabında bulunabilir.

46. Maes, P. (1991), s. 1.

Güvenilirlik ve esnekliğe ilişkin bilgisayar bilimi literatürü, biyolojik sistemlere göndermelerle doludur. Ancak biyolojik organizasyon ilkelerine en aşikâr biçimde başvurulan alanı son örneğimde ele alacağım. MIT'de hâlâ sürmekte olan bu uğraşı *amorf hesaplama* olarak adlandırılıyor. Gelgelelim burada biyoloji aynı anda hem bir ilham kaynağı hem de bir uygulama alanı olarak iş görmektedir. Gerald Jay Sussman, bu projenin önde gelen isimlerinden biridir ve çıkış noktası aslında Rodney Brooks'unkiyle aynıdır: "Bilgisayar biliminin başı fena halde belada. Yapılandırılmış tasarım [*structured design*] tam bir başarısızlık örneğidir. Günümüzde kurulduğu şekliyle sistemler, çatlak ve kırılgandır. Yeni koşullara kolaylıkla uydurulamazlar... Yeni fikirlere ihtiyacımız var. Esnek, sağlam, geliştirilebilir ve verimli sistemlerin kurulmasına uygun birtakım yeni mühendislik ilkelerine ihtiyacımız var."[47] Hiç de şaşırtıcı olmayan bir yaklaşımla, Sussman rehber olarak biyolojiye başvurur: "Biyoloji bize tek bir organizmada birden çok sayıda stratejinin, tek bir yaklaşımın sağladığından daha büyük bir kolektif etki elde etmek üzere toplanabileceğini gösterir. Örneğin hücreler, önemli metabolitlerin sentezlenmesi ya da önemli süreçlerin desteklenmesi için birden çok metabolik yolu açık tutar."[48]

Elbette ki mühendisler sistemleri güvenilir ve sağlam kılmak için güçlü stratejiler –hem her düzeye fazlalık katmayı hem de her yolun veya altsistemin çıktısını birbirleriyle karşılaştıran ve önceden belirlenmiş kriterlere göre, bir sonraki işlem düzeyi için bunların en iyilerini seçen programları temel alan stratejiler– geliştirmişlerdir. Ancak biyolojiden ilham alan Sussman, daha iyisini yapmanın mümkün olduğunu öğrendiğimizi öne sürer: "Bir altsistemdeki belirli bir değerin, başka bir altsistemdekilerin hiçbirine tam olarak karşılık gelmediği zamanlarda bile, birbirinden bağımsız olarak tasarlanmış altsistemlerin ara sonuçlarının tutar-

47. Sussman, G. J. (1999). 48. *A.g.y.*

lılığını kontrol eden bir mekanizma oluşturabiliriz."[49] *Amorf hesaplama*nın özünü oluşturan bu tür mekanizmalar "bireysel süreçlerin kendine has mantığını 'serbest bırakan'" parçalar arasındaki ilişkilerin ve parçaların işlevlerinin tariflerine bağımlıdır.

Sussman ve mesai arkadaşları, amorf hesaplamanın önlerine koyduğu zorlu görevin kısa ve özlü bir tanımını, bir süre önce kaleme almış oldukları "beyaz tez"de vermişlerdir: "Birbirine bağlanış tarzı meçhul, düzensiz ve zaman içerisinde değişen muazzam sayıda güvenilmez parçanın işbirliğinden, önceden tanımlanmış, bütünlüklü bir davranış nasıl oluşturulur?"[50] Bunun ardından da araştırma gündeminin aynı derecede kısa ve özlü bir tanımını verirler: "İşin özünde, amorf hesaplama, hata toleransı fikrine yeni yaklaşımlar getirilmesini gerektirir. Geleneksel olarak, güvenilmez parçalara rağmen doğru sonuçlar elde etmeye çalışırken, hataların tesbiti ve kötü durumdaki bölümlerin telafisi için fazlalıktan yararlanılır. Ancak amorf rejimde doğru cevabı istemek, yanlış bir fikir olabilir: Embriyon gelişimi gibi mekanizmaları, kötü durumdaki parçaları ve kopmuş iletişimleri düzelterek 'doğru' bir organizma üretmek olarak tanımlamak, münasebetsizce bir yaklaşımdır. Asıl soru şudur: Sistemlere, güvenilmezliğe rağmen kabul edilebilir cevaplar alma olasılığı yüksek bir yapı, soyut olarak, nasıl kazandırılabilir?"

Mühendis olarak ilk ve öncelikli hedefleri, bu fikirleri pratiğe geçirmektir ve bunun için iki yol olduğunu düşünürler: İlk olarak, biyolojiyi "sadece bir metafor olarak değil, yeni bir *hücresel hesaplama* etkinliğini gerçekten yaşama geçirecek bir uygulama teknolojisi olarak" kabul eden sistemler oluşturmak ve ikinci olarak da bu süreçler üzerindeki kontrollarını, mühendis sıfatıyla kendilerinin "arzu edilen belirli özelliklere sahip alışılmadık organizmalar yapma"larını sağlayacak şekilde geliştirmek.

Biyologların amaçlarıysa açıkça bunlardan farklıdır; ancak

49. *A.g.y.* 50. Abelson, H., vd. (1990).

yine de bilgisayar mühendislerinin edinmiş oldukları bilgilerden yararlanabilirler; belki de özellikle, teknolojik yönelimleri daha belirgin bu meslektaşlarının bilgilerinin kaynağı kendi alanlarıysa. Gerçekten de mühendislik ile biyoloji bilimi arasındaki kavramsal trafiğin, hiçbir zaman son birkaç yılkinden daha yoğun veya daha kârlı olmamış olduğu ileri sürülebilir. Örneğin moleküler biyolojinin günümüzün hücresel organizasyon anlayışı üzerindeki etkisini inceleyen Hartwell ve mesai arkadaşları, günümüzde biyologların, biyolojik işleve yol açan hücresel süreçleri anlama çabalarında mühendislik ve bilgisayar bilimi gibi "sentetik bilimler"in desteğinden yaralanabilecek durumda olduklarını –hatta belki de buna ihtiyaç duyduklarını– öne sürerler.[51] İlk adım, bu süreçlerin uygun bir tarifinin yapılmasıdır. "Biyolojik işlevleri tarif edebilmek için, amplifikasyon, uyum, sağlamlık, yalıtım, hata düzeltme ve çakışma saptama gibi kavramları kapsayan bir sözcük dağarcığına ihtiyacımız var."[52]

Ancak böylesi bir tarif sözcüklerin yanı sıra kesinlikle belirleyici nitelikte bir kabulü de beraberinde getirir: Böylesi özelliklerin, sistemin (bunlar tek tek genler, proteinler ve hatta "modüller" de olsa) bileşenlerinden değil, bunlar arasındaki etkileşimlerden kaynaklandığının (bu sözcüklere etkin bir biçimde yedirilmiş olan) kabulü.[53] Sorun, elbette ki, bunun *nasıl* olduğudur. Ve biyologlar burada da, bilgisayar bilimiyle uğraşan mesai arkadaşlarının deneyimlerinden –sadece sözcük dağarcıklarını ve genel bakış açılarını değil, aynı zamanda bu tür etkileşimleri incelemek için geliştirilmesine katkıda bulunmuş oldukları araçları da kullanmak suretiyle– yararlanabileceklerini keşfetmişlerdir.

Gerçekten de genom biliminin yükselişinin belirgin yararlar-

51. Hartwell, L. H., vd. (1999), s. C47. 52. *A.g.y.*

53. Hartwell, vd. (1999)'da şunları okuruz: "Günümüzde hücre biyolojisi, tek tek protein ve genlere işlevler atfetmekle uğraşan bir bilimden, işlevsel modüller oluşturmak üzere etkileşimde bulunan karmaşık molekül gruplarıyla başetmeye çalışan bir bilime dönüşme aşamasındadır." (s. C53).

dan biri, yeni bir alt disiplinin, hesaplama biyolojisinin (*computational biology*) ve buna bağlı olarak, hem biyoloji hem de hesaplama alanında becerilere sahip yeni bir biyolog türünün ortaya çıkması olmuştur. İnsam Genom Projesi 1980'lerin sonlarında başladığı zaman, sekansın tümünü saptama çabasının ortaya çıkaracağı veri yığınıyla başa çıkmakta geleneksel yöntemlerin yeterli olamayacağı biliniyordu. Buna uygun olarak HGP'nin kaynaklarının önemli bir bölümü, bilgisayar mühendislerini projeye çekme ve hesaplama biyolojisi (yani *biyoenformatik*) merkezleri kurmaya yönlendirilmişti. Başlangıçta verilerin düzenlenmesine ilişkin sorunlarla ilgilenen bu yeni merkezler giderek biyolojide matematiksel ve işlemsel (*computational*) modeller oluşturma konusundaki çok çeşitli türden çabanın yurdu haline gelmiş ve bir yanda deneysel ve kuramsal biyoloji arasında, öte yanda ise saf ve uygulamalı biyoloji arasında yeni köprülerin kurulmasına önayak olmuşlardır. Bu tür merkezlerin sayısı o yıllardan bu yana çarpıcı bir biçimde artmıştır ve aralarındaki yaygın işbirliği, moleküler biyolojideki yeni bakış açılarının –belki de özellikle, geninkinden daha yukarıdaki organizasyon düzeylerine geçmenin gerekliliği yönündeki giderek yaygınlaşan anlayışın– temel kaynakları arasındadır.

Zürih'teki Biyoteknoloji Enstitüsü'nden James Bailey, büyük ölçüde metabolik mühendislik alanındaki kendi çalışmalarından yola çıkıp "pek çok durumda ya tek tek genlerin fenotipi etkilemediğini ya da fenotip üzerindeki etkilerinin basit ve açık bir biçimde ortaya çıkmadığını gösteren ve giderek sayıları artan işaretleri" başlangıç noktası olarak alarak işlevsel genom bilimi için –kendisine göre– en aşikâr dersleri çıkarır:

Bunlar ve başka pek çok gözlem, hücrelerin pek çok mutasyona –özellikle de önemli "merkezi" etkinlikleri etkileyenlere– duyarsız, sağlam sistemler olduğu varsayımını doğrulamaktadır. Bu sağlamlık, pek çok genin veya sinyalin veya düzenleyici etkileşimin, eğer başka belli bir küme gen eş zamanlı olarak değiştirilmiyorsa, fenotip üzerin-

de kayda değer bir etki yaratmakta başarısız olduğu anlamına gelmektedir.

Hücresel sistemlerdeki sağlamlığın bir başka tezahürü de, gen transkripsiyonundaki dalgalanmalara karşı çeşitli düzeylerde gerçekleşen ayarlamalardır. Protein klonlanması ve metabolik mühendislik alanlarındaki ilk deneylerin aşikâr olarak göstermiş ya da şiddetle ima etmiş olduğu bu durum, günümüzde genom çapında veri kümelerinde tekrarlanarak daha global bir düzeyde açığa çıkmıştır. Bu veriler şunları gösterir: (1) Belli bir transkriptin nispi düzeyindeki [ya da konsantrasyonundaki] değişim, transkripte karşılık gelen proteinin nispi düzeyinde de bu değişime karşılık gelen bir değişim olacağı anlamına gelmez; (2) belli bir proteinin düzeyindeki değişim, bu proteinin kendine has *in vivo* etkinliğinde buna karşılık gelen bir değişim olacağı anlamına gelmez; (3) bir proteinin *in vitro** kendine has etkinliğindeki bir değişim, hücrede buna karşılık gelen bir tepkimenin ya da adımın hızında bu değişime karşılık gelen bir değişim olacağı anlamına gelmez. Bunun aksini öne süren varsayımların gözden kaçırdığı şey, bileşenlerin, altsistemlerin ve organizmanın bütününün işlevsel özelliklerini belirleyen, hücrenin entegre sistemindeki kinetik etkileşimler silsilesidir."[54]

Bailey ve giderek artan sayıdaki diğer araştırmacılara göre, buradan alınacak ders gayet açıktır ve basit olarak şöyle ifade edilebilir: "Günümüzde mikrokimyasal teknoloji sayesinde sayıları bir çığ gibi artan ve biyoenformasyon kaynakları ve İnternet sayesinde elimizin altında bulunan tamamlanmış genom sekansları, yaşambilimi araştırmalarında entegrasyona ve sistem davranışına doğru yönelişi zorunlu kılmaktadır."[55]

BİLGİSAYARLARLA ORGANİZMALARIN AYRILAN YOLLARI

Bilgisayarlar ve organizmalar, çeşitli fikirlerin, becerilerin ve sözcük dağarcıklarının, ait oldukları disiplinler arasında gidip gelmesi ve muhtemelen daha da şaşırtıcı bir şekilde, yeni madde

* Deney tüpünde. (ç.n.)

54. Bailey, J. E. (1999), s. 616. 55. *A.g.y.*, s. 617.

oluşturma ve müdahale yöntemlerinin uygulamaya konması nedeniyle her geçen gün biraz daha iç içe geçtikçe, hangisinin diğeri için metafor olarak kullanıldığını anlamak, hatta bir sisteme ilişkin tariflerimizi diğerininkilerden ayırt etmek kimi zaman çok zor bir hal almaktadır. Örneğin Hartwell ve mesai arkadaşları, mühendislere aşina hale gelmiş olan "biyolojik sistemlerin planlama ilkeleri"ni (pozitif ve negatif geri besleme, çakışma saptanması, amplifikasyon, paralel devreler, hataya dayanıklı sistemler) tekrar gözden geçirip şu sonuca varmışlardır: "Bu tür tasarımlara, biyolojide oldukça sık rastlanır."[56] Ancak aynı zamanda, yazarların da açıkça fark etmiş oldukları gibi, bilgisayarlar ve organizmaların birbirlerinden kesinlikle ayrılmaları gereken çok belirgin bir nokta söz konusudur; bu da elbette ki, bu iki tür sistemin böylesi çarpıcı bir benzerliğe sahip mekanizmaları edimek için izlemiş oldukları yoldur. Biyolojik yapılardan ne kadar etkilenmiş olursa olsunlar, bilgisayarlar yine de insan tasarımı sonucu ortaya çıkarken, organizmalar bir tasarımcının yardımı olmaksızın evrim gösterir (ya da genellikle öyle olduğu kabul edilir). Dolayısıyla biyologlar için belirleyici nitelikteki soru şudur: Böylesi karmaşık, kendi kendine organize olan varlıklar, ne tür bir evrimsel sürecin sonucu olarak ortaya çıkmıştır? Salt yeni mutasyonların rastlantısal olarak ortaya çıkışına bağlı bir süreç, görevi rastlantının bozucu güçlerine karşı direnç odakları hazırlamak olan yapılara –yani sağlam olacak şekilde tasarlanmış yapılara– nasıl yol açmış olabilir?

Ancak belki de sınırları çok keskin bir biçimde çiziyorumdur; en azından Hartwell ve arkadaşları bunu ima ediyor gibi. Onlara göre, insan yapımı olmasına rağmen mühendislikte –tıpkı biyolojik evrimde olduğu gibi– "hesaplamadaki belli çözümler ya da oluşturulan her nesne, teknolojik, ekonomik ve sosyolojik sınırlamalarca gerçekleştirilen incelikli bir tarihsel seçim

56. Hartwell, L. H., vd. (1999), s. C51.

sürecinin sonucu olarak ortaya çıkar."[57] Elbette ki buna katılmak gerekiyor. Hatta bilgisayarların da, tıpkı organizmalar gibi, yaşamlarını idame etme ve (sözcüğün bir anlamıyla) yeniden üreme yetisine göre seçime uğradığı ileri sürülebilir.

Yine de arada belirleyici bir fark kalır. Her ne kadar ürünleri teknolojik sınırlılıklara bağlı ve ayrıca sosyal ve ekonomik baskılara maruzsa da mühendisler, müdahaleleri sistemlerine –tanım gereği– dışsal olan zeki tasarımcılardır. Günümüzde biyologların çoğunun görüşü, evrim tarihi boyunca benzer bir etkenin iş başında olduğunu varsaymanın gerekli olmadığı yönündedir. Yine de gelişimin sağlamlığını sağlayan mekanizmalar evrim yoluyla gelişmiş ve hatta öylesi bir mükemmelliğe ulaşmıştır ki, organizasyon ilkelerinden mühendislerin bugün bile öğreneceği çok şey vardır. Dolayısıyla bize şu soruyu sormak düşüyor: Bu mekanizmalar, insan yaratıcılığının yardımı olmaksızın, ne tür evrimsel süreçler sonucu ortaya çıkmış olabilir?

Bu bölümü başladığı noktada bırakma, "milyarlarca yıllık deneme" ile artan bilgeliğin, ya da François Jacob'un deyimiyle binyıllarca süren *bricolage*'ın (yani varolan parçaların tesadüfi yeniden birleşmelerinin –ki bunlar hem yeni birleşmeleri sayesinde hem de gerek komşularından gerekse çevrelerinden gelen sürekli geri besleme yardımıyla kendiliğinden yeni işlevler edinir–) üretici yaratıcılığının önünde eğilerek noktalama düşüncesi oldukça çekici görünüyor.[58] Sonuçta, gerek biyolojik işlevin temel tarihselliğini gerekse –her ne kadar akıllı olmasa da– tarihsel birikimin yaratıcı potansiyelini gözden kaçırmamayı bizzat Darwin öğretti bize: "Biri belli bir amaca yönelik bir makina yapacak olsa, bunun için sadece bir parça değiştirilmiş olan eski tekerlekler, eski yaylar ve eski makaralar kullanması durumunda bile bu makinanın, bütün parçalarıyla birlikte, o amaç için özel olarak icat edilmiş olduğu söylenebilir. Doğadaki her canlı var-

57. *A.g.y.*, s. C52. 58. Jacob, F. (1982).

lığın neredeyse her bir parçası da, biraz değişik bir halde, farklı amaçlara hizmet etmiş ve pek çok eski ve farklı biçimlerin canlı mekanizmasında etkinlik göstermiştir muhtemelen."[59]

Ancak bana kalırsa hâlâ söylenmeyi bekleyen şeyler var. Darwin bize, doğal seçme yoluyla evrimde tesadüfün ne kadar büyük bir öneme sahip olduğunu öğretti; ama aynı zamanda aşılması gereken zorlukların önemini de. Benzer bir biçimde ben de zorlukların biyolojik evrim süreçlerini anlayışımızın evrimi için de güçlü bir itici güç sağladığını düşünüyorum. Bu evrimin işaretlerini, günümüz evrim kuramcılarının, moleküler analizler sonucu açığa çıkmaya başlayan, evrim sonucu gelişmiş (genetik istikrarı, evrilebilirliği ve gelişimin sağlamlığını sağlayan) mekanizmaları anlama çabalarında görebiliriz. Dolayısıyla, önümüzde bizi bekleyen daha pek çok şey olduğu kehanetiyle bitiriyorum bu bölümü. Hatta belki de yeni bir Kambriyen çağı yaşayacağız, ancak bu kez biyolojik yaşamın yeni biçimleri alanında değil, biyolojik düşüncenin yeni biçimlerinde.

59. Darwin, C. (1862), s. 283-4.

SONUÇ

GENLER NE İŞE YARAR?

Jurassic Park'ı görmeyen kaldı mı? Eğer görmemiş olan azınlıktan değilseniz, *Tyrannosaurus rex*'in jiple kaçmaya çalışan Ellie ve Ian'ı kovaladığı çarpıcı sahneyi mutlaka hatırlayacaksınız. Bu sahne filmcilik açısından şüphesiz oldukça başarılıdır, ancak Jack Horner'in yıllardır vurgulamakta olduğu gibi, bilim açısından aynı şey söylenemez. Paleontolojik kanıtlardan biliyoruz ki, *T. rex* tehdit unsuru yırtıcı bir hayvandan çok, ne koşabilen ne de yakalayabilen, üstelik de burnunun ucunu bile göremeyen yaklaşık 6 ton ağırlığında bir hayvandı. Ancak çok iyi gelişmiş bir koku alma duyusuna sahipti ve bu da muhtemelen çoğunlukla karnını doyurmuş olduğu çürümüş leşleri bulmasını sağlıyordu. Dolayısıyla Horner ve Dobb'un bize söylediği gibi, eğer "jip kaza yapmış olsaydı ve Ellie ile Ian ölseydi, dinazor olay mahallinin kokusunu alabilirdi; tabii ancak vücutları kendilerini ele verecek kokuyu salgılayacak kadar çürüdüğünde. Her durumda dinazorun gazlamış giden bir jipin peşine düşmesi olacak iş değildir."[1]

Horner, yaşamının büyük bir bölümünü dinazorlara ilişkin bilgileri düzeltme çabasına adamış bir savaşçıdır. Aslında Horner'ın çalışmaları, *Jurrasic Park* filminin temel aldığı romanın esin kaynağıdır ve kendisi de çekim sırasında yönetmen Steven

1. Horner, J. R. ve Dobb, E. (1997), s. 7.

Spielberg'in bilimsel danışmanlığını yapmıştır. Ancak yıllardır hüküm süren yanlış bilgiyi düzeltmeye çalışmak akıntıya karşı kürek çekmek gibidir. Spielberg, her ne kadar sinema sanatının ve seyircisinin izin verdiği ölçüde paleontolojik gerçeklere bağlı kaldıysa da, popüler imgelemde kök salmış olan hayal ürünü imajdan çok da fazla uzaklaşmaması gerektiğini biliyordu.

Bu imajın bir numaralı kaynağı, 1900'lerin başından 1992'ye kadar New York City'deki Amerikan Doğa Tarihi Müzesi'nin (American Museum of Natural History - AMNH) merkez binasını hâkimiyeti altına almıştı ve yıllar yılı dinazorlar kralının heybetli anıtına huşuyla bakan milyonlarca çocuk ve yetişkinin donup kalmasına yol açıyordu. "Zalim kertenkele kral", devasa kuyruğu yerde, kalabalığa yüksekten bakıyor ve bir sonraki avına saldırmaya hazır bir vaziyette bekliyordu. (Şekil 12)

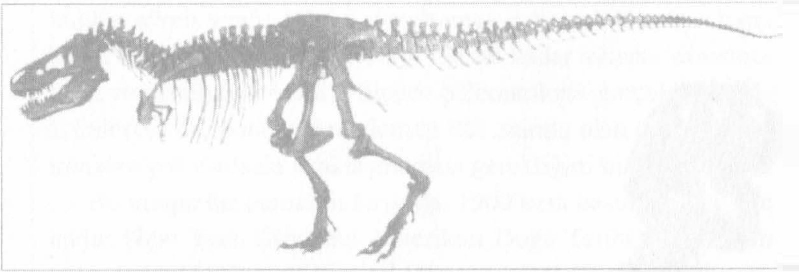
Ancak gerçek şudur ki, *T. rex* bir kertenkeleden çok bir kuşa benziyordu. Dahası, Horner ve Dobb'un da açıkladığı gibi: "Kuyruğu yerde uzanırken gösteren bir model, aslında kırık bir kuyruğu sergiler. Karşıya bakarken ayakta durabilmesi için de beli kırılmış olmalıdır. Ayrıca boynu da; hem de iki yerden. Halbuki iyi kulak verildiğinde, *T. Rex*'in iskeleti bize altı ton ağırlığındaki bu hayvanın tipik duruşunun, kocaman kafasını ve cüsseli kuyruğunu anatomik bir eksen –bacaklar– üzerinde dengeleyecek şekilde öne doğru eğik olduğunu söyler." Üstüne üstlük "*T. Rex*'in kolları o kadar kısadır ki, birleşemezler; kaçmakta olan bir hayvan şöyle dursun, birbirlerini bile kavrayamazlar."[2]

Daha sonra elde edilen paleontolojik verilerle uyumsuzluğu nedeniyle AMNH'deki model, nihayet 1992'de kaldırılmıştır. Ancak yerini almış olan yeni modelin (Şekil 13), akıllara derin bir biçimde yer etmiş olan imajı değiştirmesi uzun zaman alacaktır. *Jurassic Park* filmi de bu işin zorluğunu gözler önüne serer. Spielberg'in gerçeğe daha uygun bir dinazor sergileme çabaları

2. *A.g.y.*, s. 5.



Şekil 12: Tyrannosaurus rex'in fosil iskeleti. Amerikan Doğa Tarihi Müzesi'ne 1915' te yerleştirildiği haliyle. (Slayt numarası 6218(2); Amerikan Doğa Tarihi Müzesi Kütüphane Hizmetleri Bölümü'nün izniyle.)



Şekil 13: Tyrannosaurus rex. 1992'de yeniden oluşturulmuş haliyle. (Slayt Numarası K17219; Amerikan Ulusal Tarihi Müzesi Kütüphane Hizmetleri Bölümü'nün izniyle yayımlanmıştır.)

filmde açık bir biçimde görülmektedir; ancak kısa bir süre için bile olsa yerleşik klişeye başvurması, mitik *T. Rex*'in ömrünün uzamasına üstü kapalı da olsa katkıda bulunmasına yol açmıştır.

Benzer şeyler, gene ilişkin popüler imajlar için ve hatta biyologların genetik süreçlerin daha incelikli bir anlayışını sunma yönündeki dürüstçe çabaları için de söylenebilir. Genlerin, organizmanın yaşamının bütün yönlerinin temelini oluşturan açık ve ayrık nedensel etkenler oldukları şeklindeki imaj, hem popüler hem de bilimsel düşünceye öyle derin bir biçimde yerleşmiştir ki, onu olduğu yerden söküp çıkarmak, iyi niyet, özen ya da kavramsal eleştiriden çok daha fazlasını gerektirecektir. Aynı şey –daha yeni olmasına rağmen– genetik program imajı ve buna eşlik eden (ilk kez Jacob ve Monod tarafından ortaya atılmış olan) "genom sadece bir dizi planı değil, aynı zamanda koordine bir protein sentezi programını ve bunun uygulamasını kontrol eden araçları da içerir" şeklindeki inanç için de söylenebilir.[3] Gerçekten de, bilimsel açıdan bakıldığında *Jurassic Park*'ın en berbat sorununun –yani bir dinazorun kendi DNA'sından klonlanabile-

3. Jacob, F. ve Monod, J. (1961), s. 354.

ceği şeklindeki tamamen hayal ürünü önermesinin– temelinde bu imaj yatar.

İşin aslı şudur ki, genetik süreçler hakkında, eski klişelere ara sıra da olsa kaymadan konuşmak ya da yazmak imkânsız hale gelmiştir. Bizzat *gen* ve *genetik* sözcükleri bu eskiden kalma anlamlarla yüklüdür – William Gelbart'ın da dediği gibi, genler çok fazla "tarihsel yük" taşımaktadır. Dahası, biyologların genin genel kabul görmüş ve sabit bir tanımını yapma çabalarında karşılaştığı zorluklar giderek artıyor olsa da, bu çabadan bütünüyle vazgeçme önerisi, hem pratiğe ters hem de gerçekdışı olacaktır. Giriş bölümünde de işaret etmiş olduğum gibi, Johannsen'in "küçük sözcük"ü daha şimdiden sözcük dağarcığımızın derinlerine kök salmıştır ve –salt yeni bir sözcük değil– yeni ve daha iyi bir sözcük dağarcığı bulunana kadar, biyologlar genlerden bahsetmekten vazgeçmeyecek, daha doğrusu vazgeçemeyeceklerdir.

Dahası –ki burada genler ile dinazorlar arasındaki analoji tamamen çöker– bizzat bu yük, yerine yenisinin konması çok zor bir zenginliğe ve büyük bir cazibeye sahiptir. Ancak biyolojide gen söyleminin (en azından yakın bir gelecekte de) sürecek olmasını sağlayan en güçlü neden, bizzat sözcüğün görevini hâlâ büyük bir sadakatle yerine getiriyor olmasıdır muhtemelen – üstelik artık pek çok şeyin kendisine bağımlı hale gelmiş olduğu bir görevdir bu. Bu kitap boyunca, gelişim dinamiklerinin karmaşıklığına ilişkin yeni anlayışımızın ışığında genlerin, kavramsal açıdan, gelişimin *nedenleri* olarak yetersiz hale gelmiş olduğunu ileri sürdüm; bunun yanı sıra, moleküler biyolojideki yeni gelişmeler, genetik enformasyon ile biyolojik anlam arasındaki uçurumun büyüklüğünü fark etmemizi sağlamıştır. Dolayısıyla gelişen bir organizma açısından, genlerin ne *işe yaradığı* sorusu, cevaplanması giderek zorlaşan bir soru haline gelmiştir. Ancak, bununla çelişen bir biçimde gen *söylemi*, açık ve reddedilemez yararlar sağlamayı sürdürmektedir. Bu yüzden soruyu başka türlü sormak ve genlerin değil gen söyleminin ne işe yaradığını

araştırmak daha yararlı olabilir.

Dikkatimizi gen söyleminin ne olduğu sorusuna çevirmek, bakış açımızı esaslı bir biçimde genişletmemizi zorunlu kılar. Sadece biyolojik organizma bağlamını değil, aynı zamanda belirgin bir biçimde daha geniş olan biyolojik kültür bağlamını da –hem maddi hem de toplumsal yönleriyle– göz önünde bulundurmamız gerekir. Ancak bununla ne demek istediğimi açıklamadan önce, sözcüklerle şeyler arasındaki ilişki hakkındaki yaygın yanlış anlamanın gerekli kıldığı küçük bir uyarıda bulunmak istiyorum. Okurların bir bölümü, çocukluklarından kalan gayet güven verici şu sloganı hatırlayacaklardır: "Sopalar ve taşlar kemiklerimi kırabilir; ama sözcükler bana asla zarar veremez!" Ancak hepimiz çok iyi biliyoruz ki, sözcükler bize zarar vere*bilir* ve bunu salt hislerimizi inciterek de yapmazlar. Tıpkı bize –muhtemelen fark etmeye başlamış olabileceğimizden daha fazla şekilde– yardım edebilecekleri –ve gerçekten ettikleri– gibi. Sözcükler bizi muktedir kılar. Sözcüklerin şeylerle aynı tür varlıklar olmadığını, onları birbirine karıştırmamamız gerektiğini söylemeye gerek yoksa da, şeylerin sözcüklerden bağımsız olduğunu düşünmekten kaynaklanan aynı derecede ciddi bir hatanın hatırlatılmasına sıklıkla ihtiyacımız olur. Sözcükler, gerçekliği kuşku götürmez bir şekilde dünyayı etkileme gücüne sahiptir. Ama bu güç nereden kaynaklanır? Elbette ki fiziksel özelliklerinden ya da bir zamanlar sözcükleri şeylere bağladığı düşünülen mistik bağdan ya da sözcük ile şey arasındaki doğrudan (ya da harfi) bir mütekabiliyetten değil, şeylerle arasında her zaman –ve zorunlu olarak– konuşan aktörler aracılığıyla kurulan ilişkiden kaynaklanır.

Hepimiz gibi bilimadamları da konuşan aktörlerdir. Kullandıkları sözcükler, eyleme geçmek için motive edilmelerinde, dikkatlerinin yönlendirilmesinde, sorularının formüle edilmesinde ve deneysel çabalarına rehberlikte belirleyici (ve çoğunlukla da vazgeçilmez) bir rol oynar. Sözcükleriyle bizzat olanak alan-

larının manzarası şekillenir. Dolayısıyla gen söyleminin biyolojik araştırmanın seyrini nasıl etkilemiş olduğunu anlamak için *gen*, *gen etkinliği*, *genetik program* gibi terimlerin her birinin bu işi yapan bilimadamlarının biyolojik manzarasını şekillendirmeye ne yollardan katkıda bulumuş olduğunu araştırmamız gerekir.

Benim bu kitap boyunca yaptığım şey de bir anlamda buydu. Ancak olsa olsa yüzeye bir çizik atabildim. Eksik olan –ve dilin biyolojik araştırmadaki rolünü anlamak için mutlaka gerekli olan– şey, bu dilin içinde iş gördüğü maddi, ekonomik ve toplumsal bağlamların çok daha derinlemesine araştırılmasıdır. Dolayısıyla bu sonuç bölümünü, kendi açıklamamın sınırlarını kabul etmek ve gen söyleminin kendisi için bugün bile yararlı olmayı sürdürdüğü etkinliğin daha kapsamlı bir biçimde kavranmasına ilişkin konulara kısaca da olsa işaret etmek için bir fırsat olarak görüyorum.

Değinilmesi gereken ilk nokta, pratik içindeki her biyolog (ve muhtemelen pratik içindeki her bilimadamı) için açıktır: "Genin ne olduğuna ilişkin tek bir gerçek"[4] olmayabilir, ancak durumun böyle olması ille de bir soruna yol açmaz. Gerçekten de tarihçi ve filozofların üzerinde kafa yordukları türden tanımsal zorluklar, terimin gündelik kullanımında biyologların önüne, o da eğer böyle bir şeyden söz edilebilecek olursa, çok ender olarak engel çıkarır. Peki ama bu nasıl olabilir? Bilimadamları, kullandıkları dilde büyük bir hassaslığa, kesinliğe ihtiyaç duymazlar mı? Hem evet hem hayır – yani bazı açılardan ihtiyaç duyarlar, bazı açılardansa, tıpkı gündelik iletişimde de olduğu gibi, fazla hassaslık, kesinlik gerçekten de felç edici olabilir. Bunlar, belirli laboratuvar çalışmalarında (mutlak olarak) gereklidir. Dahası, teknik terimlerin gereksinim duydukları kesinliği edindikleri yer, dahil edildikleri deneysel bağlamın özgüllüğüdür. *Gen* gibi terimler çeşitli anlamlara sahip olabilir, ancak yerel bağlam-

4. Burian, R. M. (1985).

da, yanlış anlamalar özgül deneysel pratiklere doğrudan ve belirsizliğe yer bırakmayacak şekilde bağlı tipik belirteçlerin (*marker*) varlığı sayesinde önlenir. Bu pratik dahilinde belirtecin çok açık ve belirli bir referansı vardır. Pratik değiştirildiğinde, farklı belirteçlerin kullanılması gerekir. Bu farklı belirteçler de, kaçınılmaz olarak, bir ölçüde farklı fiziksel varlıkları seçer.[5] Yine de verili ve açıkça anlaşılmış bir deneysel düzen bağlamı içerisinde kalındığı sürece *gen* terimi, deneysel açıdan dolaysız önemi olan belirteci gösteren (ya da ona işaret eden) işlevsel bir kısaltma olarak güvenilir bir şekilde iş görebilir.

Ancak yine de gen söyleminden vazgeçmek ve sadece gerçek belirteçleri adlandıran sözcükleri kullanmak daha iyi –ve iş ilerledikçe hiç şüphesiz daha az karışıklık yaratıcı– olmaz mı? Böylece durum daha az belirsiz hale gelebilir belki, ama kesinlikle daha iyi hale değil. Bunun da tek bir basit nedeni vardır: Deneysel bir etkinin anlamı, onun diğer etkilerle olan ilişkisine bağlıdır ve belirli deneysel pratiklere sıkı sıkıya bağlı bir dil kullanımı, tam da bu özgüllüğünden ötürü, farklı deneysel bağlamlar arasındaki iletişimi fiilen imkânsız hale getirir. Bu farklı bağlamlar arasında köprü kurabilmek için terminolojinin bir miktar esnek olması gereklidir; bu köprüler de tanımları gereği hâlâ iyi anlaşılmamış, kötü tanımlanmış ve açık uçlu fenomenleri incelerken biyologlara rehberlik eder. Bir başka deyişle, bilimsel anlamın oluşturulması tam da sözcüklerin farklı bağlamlarda farklı anlamlar alabilmesi olanağına –yani dilsel belirsizliğe– bağlıdır. Dolayısıyla bu noktada birçok soru ortaya çıkar: Hangi farklılıklar tek bir sözel şemsiyenin altında sınıflandırılacaktır? Belirsizliğin ne kadarı yapıcıdır? Bir sözlüğü ya da göstergeler dü-

5. Örneğin "gen" terimi bir bağlamda sadece DNA'nın "x uzunluğunda bir ORF" olarak nitelendirilen bölgelerini tanımlarken, başka bir bağlamda DNA'nın, RNA molekülleri için kalıp olarak kullanılan kodlamayan bölgelerini de kapsayabilir. Üçüncü bir bağlamdaysa gerçek tercüme sürecinde kullanılan erişkin (kesip-birleştirme sonrası) RNA moleküllerini tanımlayabilir.

zenini bir başkasıyla değiştirmek ne zaman gerekli hale gelir? Son olarak da, bizzat bilimsel anlayış (ya da anlam), sözlüğe ilişkin bu tür değişimlerle nasıl dönüşüm geçirir?[6]

İkinci nokta şudur: Birçok durumda yukarıda bahsedilen türden deneysel belirteçler, fiilen birer tutamaç olarak iş görür – yani belirli ve yeniden üretilebilir etkilere yol açmaları sağlanacak şekilde manipüle edilebilirler. H. J. Muller'ın geçtiğimiz yüzyılın başlarında hayal ettiği, genetik değişimin günün birinde "evrim sürecini ellerimize teslim edecek" şekilde kontrol edilmesi olasılığı o zamanlar bir fantazi olarak görülebilirdi. Ancak rekombinant DNA devrimiyle Muller'ın fantazisi giderek daha gerçekleştirilebilir bir beklenti görünümünü aldı. Büyük ölçüde bu devrimin bir sonucu olarak yirminci yüzyılın son çeyreğinde, belli nükleotit sekanslarını hedef alarak değiştirme, dolayısıyla da önceleri sadece görülebilen moleküler belirteçleri, belli tür değişimlere yol açmakta kullanılan tutamaçlar haline getirme teknik becerisini kazandık. Bitki ve hayvanların DNA'sında, güvenilir bir biçimde yeni ya da geliştirilmiş proteinlerin üretimine güvenilir olarak yol açan değişiklikler yapmamızı sağlayan tekniklere sahip genetik mühendisliği günümüzde bir gerçeklik haline gelmiştir. Aslında birçok biyoloğu genlerin nedensel etkileri konusunda ikna eden de bu tür müdahalelerin istenen sonuçları vermesidir. Moleküler biyolog Robert Weinberg'in de belirttiği gibi, kendisini ve mesai arkadaşlarını genlerin gelişimin nedensel etkenleri olduğuna ve "üzerinde çalıştıkları görünmez etkenlerin... yaşamın karmaşıklığını açıklayabileceğine"ne ikna eden şey, bugün bu etkenleri manipüle ederek "biyolojik planın belirleyici

6. Bunların, T. S. Kuhn'un soruları olduğu söylenebilir; çünkü onun "paradigma kayması" düşüncesinin merkezinde yer alırlar. Ancak yaşamının son yıllarında T. S. Kuhn'un zihnini özellikle son soru meşgul etmiştir. Bu konu hakkındaki düşüncelerini kısmen *World Changes* adlı esere yazdığı sonsözde dile getirmiştir (Horwich, P., der., 1994); daha kapsamlı bir tartışma, yazarın ölümünden sonra şu sıralar basıma hazırlanan kitapta bulunabilir.

ögelerini isteğe göre değiştirmenin mümkün olması"dır.[7]

Weinberg'in bu çıkarımında bir sorun var mı? Yine hem evet hem hayır. Eğer *neden* sözcüğünden anlaşılan, bu ifadenin, bir etki oluşturmaktan başka bir şey ima etmeyen dolaysız ve pratik anlamıysa ortada hiçbir sorun yok. Ancak böylesine açık bir şekilde pragmatik anlamda kullanıldığında *neden*, ne genellik ne de uzun vadeli sonuçlarla bağdaşma iddası taşır: Weinberg'inki gibi çıkarımlar, belli deneysel müdahalelerin kendine has özellikleriyle sınırlıdır ve işin içine karışan değişkenlerin çokluğu yüzünden bunların karşıt-örneklerle uyumsuzluğa düşüyor olmaları bile gerekmez. Uzun bir süre önce filozof R. C. Collingwood, bu tür bir neden fikrinin, "pratik bilimler" olarak adlandırdığı alanın tanımlayıcı özelliği olduğunu söylemiştir. Collingwood'a göre bu alanda çalışan bir araştırmacı, hiçbir zaman tüm nedenleri sıralayan bir liste yapmaya uğraşmaz: "Neden bunu yapmak zorunda olsun ki? Eğer belirli araçlar yoluyla bir sonuca ulaşabileceğimi anlarsam, bilirim ki bu sonuca ulaşabilmem için pek çok koşulun yerine getirilmiş olması gerekir; fakat sonuca ulaştığım sürece, bu koşulların ne olduğuyla ilgilenmem. İçlerinden birindeki bir değişiklik nedeniyle sonuca ulaşmayı başaramadığım durumda bile bu koşulların hepsini bilmek istemem; sadece değişeni bilmek isterim."[8]

İşte tutamaçlar da bu anlamda kısa vadeli nedenlerdir. Bu yüzden de istenen sonuçları verdiklerinin gösterilmesi, diğer (belki de bilinmeyen) değişkenlerin etkilerinden ve bu etkilerin uzun vadede yol açabileceği beklenmedik sonuçlardan endişelenmeye devam edenlere fazla bir güvence sağlayamaz.[9] Barba-

7. Weinberg, R. A. (1985), s. 48.
8. Collingwood, R. C. (1940), s. 303.
9. Genetik olarak değiştirilmiş yiyecekler üzerine son zamanlarda yapılan tartışmanın temelinde yatan da bakış açısındaki bu tür farklılıklardır işte. Gen terapisinin güvenilirliğine ilişkin (ortaya çıkan beklenmedik hasarlara ilişkin son duyurularla desteklenmiş olan) çekinceler de aynı nedende dayanır.

ra McClintock'a göre, karşı karşıya kaldığımız çevre afetlerinin çoğunun, bilimadamlarının kısmi analizleri üzerine kurulu teknolojinin "yüzümüze iade ettiği sert tokatların" sorumluluğunu böylesi bir aldırmazlık –böyle kısıtlı bir nedensellik anlayışı– taşımaktadır. "Bulunmaya hakkımız olmayan varsayımlarda bulunuyorduk. Bütünün işleyişi açısından bakıldığında, bildiğimiz sadece bir parçasının nasıl işlediğiydi... Geri kalanlarda neler olduğunu incelemedik, görmedik bile. Bir sürü şey olup bitmektiydi ve bunları görmüyorduk."[10]

Son olarak gen söyleminin son bir işlevinden daha bahsetmemiz gerek – bu da ikna aracı olarak kullanılmasıyla ilgili. Gen terimi, popüler imgelemde hiçbir zaman bugünkü kadar güçlü olmamış, buna bağlı olarak gen söyleminin ikna –yani retorik– gücü de hiçbir zaman bugünkü kadar fazla olmamıştır.[11] Genleri işin içine katmanın, sadece sermaye bulunması ve araştırma programlarına destek sağlanmasında değil, aynı zamanda (ve belki de özellikle) hızla büyüyen biyoteknoloji endüstrisinin ürünlerinin pazarlanmasında da gözle görülür bir biçimde etkili olduğu ortaya çıkmıştır. Gerçekten de, bilim ile ticaret arasındaki –genom biliminin vaatleriyle günden güne gelişen– yeni ortaklıklar, genetiği, yaşam bilimleri alanındaki temel nitelikli araştırmaların tarihinde eşine rastlanmayan güçlü ve içten bağlarla piyasaya

10. Barbara McClintock, aktaran Keller, E. F. (1983), s. 205-6.

11. Bu noktada, yukarıda tartışılmış olan sözcüklerle şeyler arasındaki bağlantıya ilişkin yanlış anlama ile yakından ilgili ikinci bir yanlış anlamaya değinmem gerek. Geleneksel olarak sözcükler insan bilimlerinin, şeyler ise doğa bilimlerinin konusunu oluşturur. Daha özel bir bağlamda, dilin nasıl işlediğinin analizi *retorik* denen alanın konusudur. Ancak bu sözcük pek çok bilim adamının gözünde pek de saygınlık taşımaz. Genellikle üstü kapalı olarak (kimi zamanda açıkça) "salt" ifadesiyle birlikte kullanılan *retorik*, yaygın anlayışa göre aldatmacayı çağrıştırır ve bu nedenle de bilime taban tabana karşıdır. Ancak böylesi bir görüş, bilimsel dilin sadece nasıl karmaşık ve çok amaçlı bir şekilde iş gördüğüne ilişkin olarak değil aynı zamanda, istese de istemese de insan aktörler ve insani çıkarlardan oluşan gerçek dünyada iş görmek zorunda oluşuna ilişkin bir hafıza kaybını dile getirir.

bağlamaktadır. Bu bağlar sıkılaştıkça, araştırmacı bilimadamlarının böyle iyi işleyen bir dilin retorik gücüne yaptığı yatırım da artar.

Böylesi bağlantılar oldukça belirgindir. Buna karşılık etkinliğin bir ikna aracı olarak değeri ile gen söyleminin daha dolaysız deneysel bağlamlardaki görünür değerinin birbirlerini karşılıklı olarak hangi yollardan artırdığı ise pek açık değildir. Bu farklı etkiler arasındaki yankılanmalar, gerek laboratuvarda gerekse piyasada gen söyleminden vazgeçmeyi son derece güçleştirir. Ancak bilimsel pratiğin terminolojisini, en azından kısa vadede, kendi istikrarını sağlar hale getiren şeyin tam da böylesi karşılıklı güçlendirme biçimleri olduğu da söylenebilir.

Ancak bilindiği gibi uzun vadede dil, başka alanlarda olduğu gibi bilimde de gelişir. Bu her zaman böyleydi, her zaman da böyle olacaktır. Böyle bir evrim olmasaydı doğa anlayışımızda pek bir ilerleme olamazdı. Az önce gen söyleminin korunumunun ardında yatan güçlerin bazılarına dikkat çekmiş olsam da, bu kitabın ana bölümü, bu söylemin dönüştürülmesi talebini gündeme getiren kusurlar üzerinde duruyor. Bu yüzden de yazdıklarımı bitirirken, araştırma pratiklerindeki gelişmelerden –belki de en çarpıcı biçimde genin, moleküler genom bilimindeki ilerlemelerle son dönemlerdeki yüzleşmesinden– kaynaklanan değiştirici gücü hatırlatmam şaşırtıcı olmayacaktır. Her zaman olduğu gibi, belirli bir terim ve kavram grubunun istikrarını bozmaya çalışan karşı-güçler, en basit ifadeyle bilimin gerçek dünyayla hiç bitmeyen yüzleşmesi diyebileceğimiz süreçten –yani halihazırda varolan bir sözlüğün yeni deneysel bulgular karşısında giderek artan yetersizliğinden– kaynaklanır. Benim burada öne sürdüğüm, durumun gen için de böyle olduğu idi.

Gen sözlüğü, önce oluşturulmuş olmalıydı ki sınırlarına varabilsin. Genetik tarihi, geçtiğimiz yüzyılın ilk üç çeyreğinde, bu temel kavramın çok yönlülüğü ve gücüne ilişkin açık kanıtlar sunar. Ancak yirminci yüzyılın son çeyreğinde elde edilen bulgu-

lar, farklı bir tablonun oluşmasına yol açmıştır: Geçtiğimiz yüzyılın başlarında çok masum bir şekilde dünyaya gelen Johannsen'in küçük sözcüğü, daha gençlik çağlarında gerçekte Herkül'e layık bir yükü sırtlamak zorunda kalmıştı. Tek bir varlık, kuşaklararası istikrarı garanti altına almak, bireysel özelliklerin sorumluluğunu taşımak ve aynı zamanda organizmanın gelişimini yönlendiren etken olmak durumunda kalmıştı. Doğrusunu söylemek gerekirse, genin kaldıramayacağı yük yok gibiydi – tabii yarı efsanevi bir varlık olarak görüldüğü sürece. Ancak yirminci yüzyılın ortalarında gen, gerçek bir fiziksel molekül –aslında sadece bir parça DNA– kimliği kazanmış ve bu sırada genetik tarihi en şaşırtıcı dönüm noktasını yaşamıştır. Yeni moleküler biyoloji biliminin gerek yarattığı heyecan gerekse kazandığı başarı, artık kendini replike eden bir DNA molekülü olarak bilinen genin, inanılmaz gibi görünse de, kendisine yüklenen görevi hakkıyla yerine getirebilecek bir yapı olduğunu düşündüren dikkate değer bulgular sağlamış olmasından kaynaklanıyordu. Ancak moleküler biyolojinin olgunlaşmasıyla birlikte, bu yükü genin omuzlarına yüklemenin mantıksızlığı (hatta belki de imkânsızlığı) her geçen gün daha kolay fark edilebilir hale gelmiştir.

Son yıllarda elde edilen yeni tür veriler, genlerin hücreye ve organizmaya ilişkin süreçlerde oynadığı role dair anlayışımızı derinleştirmiş ve böylelikle de bu yükün, tek bir varlığın sırtlanmasını mantıklı olarak bekleyebileceğimiz miktarı büyük ölçüde aşmış olduğunu ve bu yüzden de yaşam oyununda yer alan pek çok farklı oyuncu arasında paylaştırılmasının çok daha uygun olacağını giderek daha belirgin bir şekilde gözler önüne sermiştir. Hatta evrim, bu yüklerin her birini bile bir oyuncuya yüklemeye de yanaşmayıp tek tek her birini farklı oyuncular arasında paylaştırmayı uygun görmüş gibidir.

Dolayısıyla, örneğin birinci bölümde görmüş olduğumuz gibi, DNA kendisinin kuşaktan kuşağa aslına sadık bir biçimde aktarılmasını tek başına sağlayamaz; redaksiyon, tashih ve tamir

işlemlerinden oluşan karmaşık bir mekanizmanın yardımına ihtiyaç duyar. Ancak gördüğümüz daha şaşırtıcı bir şey, bu tür mekanizmaların sadece asla sadakati sağlamakla kalmadığı, stres koşulları söz konusu olduğunda, etkin bir biçimde genetik değişkenliğe yol açan başka mekanizmaların tetiğini çekerek bu sadakatin sınırlarını da çizdiği idi. Benzer bir biçimde ikinci bölümde sadece eski "bir gen-bir özellik" tablosunu değil, daha yeni olan "bir gen-bir enzim" tablosunu da son derece karmaşık bir hale sokan çok sayıdaki olgunun birkaçını inceledik. Protein sentezi hızının hücre tarafından ayarlanması gerektiğini uzun zamandan beri biliyoruz; ama bugün ne tür proteinlerin sentezleneceği sorusunun yanıtının bile kısmen DNA'nın içinde yer aldığı hücrenin türüne ve durumuna bağlı olduğunu öğrendik. Üst düzey organizmalarda DNA sekansı, amino asit sekansına otomatik olarak tercüme edilmediği gibi belli bir hücrede ya da belli bir gelişim aşamasında hangi proteinlerin üretileceğini görmemizi sağlamaya da tek başına yeterli değildir. Sadakati sağlama sorumluluğu gibi bu iş de, transkripsiyon sonrası düzenlemede yer alan pek çok oyuncu arasında paylaştırılmıştır. Aynı şey, bir proteinin işlevinin belirlenmesi için de söylenebilir.

Elbette ki bu tür üst düzey düzenlemede yer alan bütün protein ve RNA moleküllerinin de sentezlenmiş ve bunun için de bir şekilde DNA'da "kodlanmış" olmalalar gerekir. Dahası, bütün bu süreçleri yöneten bir genetik programın varlığı şeklindeki yaygın varsayımının sürmesine yol açan da bu gerekliliğin farkına varılmış olmasıdır. Ancak üçüncü bölümde, DNA'da yazılı bir program varsayımının da yeniden düşünülmesi gerektiğini ileri sürerek onun yerine çeşitli DNA, RNA ve protein bileşenlerinin hepsinin değişimli olarak hem direktif hem veri olarak iş gördüğü dağılımlı bir program şeklinde daha dinamik bir kavram önerdim. Aslına bakılırsa, öne sürdüğüm şey, dağılımlı program fikrinin, yirminci yüzyılın son çeyreğinde ortaya çıkan hücresel düzenleme ve gelişim tablosuna, eski genetik program fikrinden

çok daha uygun olduğuydu.

Son olarak da dördüncü bölümde, genetik paradigmanın dışına düşen ve böylelikle de bizi geçtiğimiz yüzyılın başlarında pek çok embriyoloğun üzerinde durmuş olduğu temel bir soruna geri döndüren yaygın genetik ve işlevsel fazlalığa ilişkin yeni bulguları ele aldım. Bu, genetik istikrara değil gelişimin istikrarına ilişkin bir sorundur – yani gelişim süreçlerinin aşikâr sağlamlığına ve kaçınılmaz nitelikteki tüm çevresel, hücresel ve hatta genetik çalkalanmalara rağmen yollarından sapmama yeteneklerine ilişkin bir sorun. Genetiğin dili, bu tür etkileri içine alacak şekilde yeniden düzenlenebilir mi, yoksa tümüyle farklı kavram ve terimlerle desteklenmesi mi gerekir? Mühendisler, örneğin uçak ya da bilgisayar gibi sistemlerin tasarımı için, ilk ve en önemli kriteri güvenirlilik olan kavramsal bir alet takımı geliştirmişlerdir. Yaklaşımlarının, bu haliyle, genetikçilerinkini doğrudan tamamladığı söylenebilir ve bana kalırsa, kendi kavramsal alet takımlarını büyütmek için mühendislerin dinamik istikrar çalışmalarında geliştirmiş olduğu kavram ve terimlerin bazılarını ödünç almak genetikçiler açısından yararlı olacaktır.

Benim eğilimimin ne olduğu artık açığa çıkmış olmalı. Genler, yirminci yüzyılda başarıdan başarıya koşmuş ve canlı sistemleri anlamamızda eşsiz ve şaşırtıcı ilerlemelere esin kaynağı olmuşlardır. Hatta genler, bizi biyolojide yeni bir çağın eşiğine getirmiştir ve bu çağ daha da şaşırtıcı ilerlemelere gebedir. Ancak bizzat bu ilerlemeler, biyolojik organizasyona ilişkin başka kavramların, terimlerin ve düşünme biçimlerinin işin içine katılmasını gerekli kılacak, dolayısıyla da genlerin, yaşam bilimcilerinin imgelemlerinde yıllardır sürmekte olan iktidarını kaçınılmaz olarak zayıflatacaktır. Umudum, bu yeni kavram ve düşünce biçimlerinin, kısa bir süre içerisinde, genlerin son zamanlarda popüler imgelemde sahip olmaya başladığı daha da güçlü iktidarı da zayıflatmaya başlayacağı yönünde. Çünkü *gen* terimi, Gelbart'ın öne sürdüğü gibi, biyologların anlayışının önünde gerçekten bir

engel oluşturacak hale gelmişse, sıradan okurların anlayışına (bilgi verdiği kadar yanıltıcı da olan) daha büyük bir engel haline gelmiş olabilir. Sonuç olarak *gen* terimi, popüler beklenti ve endişeleri, genellikle amaca uygun olmayan bir biçimde, kamusal politikaları belirleyecek tartışmaların (somut ve acil durumlarda bile) verimliliğini engelleyecek bir biçimde şekillendirir. En iyimser zamanlarımda yeni kavramların, bilimadamlarının ve halkın hem politik hem de bilimsel açıdan gerçekçi politikalar geliştirmek üzere birlikte düşünmelerine ve birlikte hareket etmelerine uygun yenilikçi bir zemin oluşturabileceğini hayal ediyorum.

—

KAYNAKLAR

Abelson, H., Allen, D., Coore, D., Hanson, C. P., Homsy, G., Knight, T. F., Jr., Nagpal, R., Rauch, E., Sussman, G. J. ve Weiss, R. (1999), Amor-phous computing. White Paper, MIT. http://www.swiss.ai.mit.edu/ projects/amorphous/workshop-sept-99/hal-tk-gjs.pdf

Alberch, P. (1991), From genes to phenotype: dynamical systems and evolvability. *Genetica* 84: 5-11.

Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K. ve Watson, J. D. (1994), *Molecular Biology of the Cell,* New York: Garland.

Angier, N. (1993), "When a Vital Gene is Missing, Understudies Fill in", *New York Times,* 7 Eylül 1993, s. C3.

Apter, M. J. (1966), *Cybernetics and Development,* Oxford: Pergamon.

Apter, M. J. ve Wolpert, L. (1965), "Cybernetics and Development", *J. Theor. Biol.* 8: 244-57.

Atlan, H. ve Koppel, M. (1990), "The Cellular Computer DNA: Program or Data", *Bulletin of Math. Biol.* 52(3): 335-48.

Avery, O. T., MacLeod, C. M. ve McCarty, M. (1944), "Studies on the Chemical Transformation of Pneumococcal Types", *J. Exp. Med.* 79: 137-58.

Avital, E. ve Jablonka, E. (2000), *Animal Traditions: Behavioural Inheritance in Evolution,* Cambridge: Cambridge University Press.

Bailey, J. E. (1999), "Lessons from Metabolic Engineering for Functional Genomics and Drug Discovery", *Nature Biotech* 17: 616-8.

Baltimore, D. (1984), "The Brain of a Cell", *Science* 84: 150.

Bateson, W. (1906), "The Progress of Genetic Research", *Third Conference on Hybridization and Plant Breeding* içinde, s. 90-7, Londra.

Beadle, G. W. (1945), "The Genetic Control of Biochemical Reactions", *Harvey Lectures* 40: 179-94.

Beadle, G. W. ve Tatum, E. L. (1941), "Genetic Control of Biochemical Reactions in Neurospora", *Proc. Natl. Acad. Sci.* 21: 499-506.

Beermann, W. (1956), "Nuclear Differentication and Functional Morphology of Chromosomes", *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 21: 217-32.

Birman, K. P. ve van Renesse, R. (1996), "Software for Reliable Networks", *Scientific American,* Mayıs, s. 48-51.

Black, D. L. (1998), "Splicing in the Inner Ear: A Familiar Tune, but What are the Instruments?", *Neuron* 20: 165-8.

Bonner, J. (1965), *The Molecular Biology of Development,* Oxford: Oxford University Press.

Braus, H. (1906), "Ist die Bildung des Skeletts von den Muskelanlagen ab-

hängig?", *Morph. Jahrb.* 35: 38-119.

Brenner, S., Dove, W., Herskowitz, I. ve Thomas, R. (1990), "Genes and Development: Molecular and Logical Themes", *Genetics* 126: 479-86.

Briggs, R. ve King, T. J. (1952), "Transplantation of Living Nuclei from Blastula Cells into Enucleated Frogs' Eggs", *Proc. Natl. Acad. Sci.* 38: 445-63.

Brooks, R. A. (1990), "Elephants don't Play Chess", *Robotics and Autonomous Systems* 6: 3-13.

—— (1991), "New Approaches to Robotics", *Science* 253: 1227-32.

—— (1999), *Cambrian Intelligence*, Cambridge: MIT Press.

Buguski, M. S. (1999), "Biosequence Exegesis", *Science* 286: 453-5.

Burian, R. M. (1985), "On Conceptual Change in Biology: The Case of the Gene", *Evolution at a Crossroads: The New Biology and the New Philosophy of Science* içinde, der. D. J. Depew ve B. H. Weber, Cambridge: MIT Press, s. 21-42.

Burtis, K. C. ve Hawley, R. S. (1999), "The Millennium Flies in", *Nature* 401: 125-6.

Campbell, K. (1999), "Nuclear Transfer in Farm Animal Species", *Sem. Cell & Dev. Biology* 10: 245-53.

Canguilhem, G. (1994), *A Vital Rationalist*, Cambridge: MIT Press.

Caporale, L. H. (1999), "Chance Favors the Prepared Genome", *Molecular Strategies in Biological Evolution* içinde, der. L. H. Caporale, New York: New York Academy of Sciences.

Carlson, E. A. (1971), "An Unacknowledged Founding of Molecular Biology: H. J. Muller's Contributions to Gene Theory", *J. Hist. Biology* 4: 149-70.

Coen, E. (1999), *The Art of Genes: How Organisms Make Themselves*, Oxford: Oxford University Press.

Collingwood, R. G. (1940), *An Essay on Metaphysics*, Oxford: Clarendon Press.

Creager, A. N. H. ve Gaudillière, J. P. (1996), "Meanings in Search of Experiments and Vice-Versa: The Invention of Allosteric Regulation in Paris and Berkeley, 1959-1968", *Historical Studies in the Physical and Biological Sciences* 27: 1-89.

Crick, F. (1957), "On Protein Synthesis", *Symp. Soc. Exp. Biol.* 12: 138-63.

Cubas, P., V. C. ve Coen, E. (1999), "An Epigenetic Mutation Responsible for Natural Variation in Floral Symmetry", *Nature* 410: 157-61.

Darwin, C. (1859), *On the Origin of Species*, Fac. ed. Cambridge: Harvard University Press, 1964; Türkçesi: *Türlerin Kökeni*, çev. Ö. Ünalan, Ankara: Sol, 1996.

—— (1862), *On the Various Contrivances by Which British and Foreign Orchids Are Fertilised by Insects, and on the Good Effects of Intercrossing*, Londra: John Murray.

Dawkins, R. (1988), "The Evolution of Evolvability", *Artifical Life* içinde, der. C. G. Langton, New York: Addison Wesley, s. 201-20.

De Chadarevian, S. (1998), "Of Worms and Programmes: 'Caenorhabditis Elegans' and the Study of Development", *Studies in Hist. and Phil. of Biol. and Biomed. Sci.* 29: 81-105.

De Vries, H. (1889) [1910], *Intracellular Pangenesis,* Chicago: Open Court.

Defais, M., Caillet-Fauquet, P., Fox, M. S. ve Radman, M. (1976), "Induction Kinetics of Mutagenic DNA Repair Activity in *E. coli* Following Ultraviolet Irradiation", *Molec. Gen. Genet.* 148: 125-30.

Delbrück, M. (1948), "A Physicist Looks at Biology", *Phage and the Origins of Molecular Biology* içinde, der. J. Cairns vd., Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press, s. 9-22.

—— (1949), "Discussion", *Unités Biologiques Douées de Continuité Génétique* içinde, Lyon: Editions du CNRS, 33. (İng. çev. Delbrück, Leo Szilard'a gönderilen el yazması, 1 Şubat 1960.)

Duboule, D. (1997), "The Evolution of Genomics", *Science* 279: 555.

Dyson, F. (1985), *Origins of Life,* New York: Cambridge University Press.

Friedberg, E. (1997), *Correcting the Blueprint of Life: An Historical Account of DNA Repair Mechanisms,* Cold Spring Harbor: Cold Spring Harbor Laboratory Press.

Gabriel, M. L. ve Fogel, S. (der.) (1955), *Great Experiments in Biology,* New York: Prentice-Hall.

Garcia-Bellido, A. (1998), "Discussion of S. Brenner, 'Biological Computation'", *The Limits of Reductionism* içinde, der. G. R. Bock ve J. A. Goode, Novartis Symposium, Chichester: John Wiley, s. 106-16.

Gaudillière, J. P. (1988), "Un code moléculaire pour la différenciation cellulaire: la controverse sur les transferts d'ARN informationnel (1955-1973) et les étapes de diffusion du paradigme de la biologie moléculaire", *Fundamenta Scientiae* 9: 429-67.

—— (1993), "Molecular Biology in the French Tradition? Redefining Local Traditions and Disciplinary Patterns", *J. Hist. Biol.* 26: 473-98.

Gehring, W. (1998), *Master Control Genes in Development and Evolution,* New Haven: Yale University Press.

Gelbart, W. (1998), "Data Bases in Genomic Research", *Science* 282: 660.

Gerhart, J. ve Kirschner, M. (1997), *Cells, Embryos, and Evolution,* Oxford: Blackwell Scientific.

Gilbert, S. F. (1991), "Induction and the Origins of Developmental Genetics", *A Conceptual History of Modern Embryology* içinde, der. S. F. Gilbert, New York: Plenum, s. 181-206.

Gilbert, W. (1978), "Why Genes in Pieces?", *Nature* 271: 501.

—— 1992, "Vision of the Grail", *The Code of Codes* içinde, der. D. J. Kevles ve L. Hood, s. 83-97.

Goldfarb, D. S. (1997), "Whose Finger is on the Switch?", *Science* 276: 1814-7.

Goodwin, B. (1985), "What are the Causes of Morphogenesis?", *BioEssays* 3(1): 32-6.

Goodwin, B., Kauffman, S. ve Murray, J. D. (1993), "Is Morphogenesis an Instrinsically Robust Process?", *J. Theor. Biol.* 163: 135-44.

Gould, S. J. (1989), *Wonderful Life: The Burgess Shale and the Nature of History*, New York: Norton.

Griesemer, J. R. (2000), "Reproduction and the Reduction of Genetics", *The Concept of the Gene in Development and Evolution: Historical and Epistemological Perspectives* içinde, der. P. Beurton, R. Falk ve H.-J. Rheinberger, Studies in Philosophy and Biology, Cambridge: Cambridge University Press.

Griesemer, J. R. (henüz yayımlanmadı), "The Informational Gene and the Substantial Body: On the Generalization of Evolutionary Theory by Abstraction", *Varieties of Idealization* içinde, der. N. Cartwright ve M. Jones, Poznan Studies, Amsterdam: Rodopi.

Griffiths, P. E. ve Neumann-Held, E. M. (1999), "The Many Faces of the Gene", *Bioscience* 49(8): 656-62.

Gurdon, J., Laskey, R. A., De Robertis, E. M. ve Partington, G. A. (1979), "Reprogramming of Transplanted Nuclei in *Amphibia*", *International Review of Cytology Supplement 9 Nuclear Transplantati* içinde, der. J. F. Danielli ve M. A. DiBernardino, New York: Academic Press, s. 161-78.

Haldane, J. S. (1931), *The Philosophical Basis of Biology*, Garden City: Doubleday, Doran.

Halder, G., Callaerts, P. ve Gehring, W. (1995), "Induction of Ectopic Eyes by Targeted Expression of the *Eyeless* Gene in *Drosophila*", *Science* 267: 1788-92.

Hall, Alan (1990), "Ras and GAP: Who's Controlling Whom?", *Cell* 61: 921-3.

Hartwell, L. H., Hopfield, J. J., Leibler, S. ve Murray, A. W. (1999), "From Molecular Biology to Modular Cell Biology", *Nature Suppl.* 402: C47.

Haynes, R. (1988), "Biological Context of DNA Repair", *Mechanisms and Consequences of DNA Damage Processing* içinde, UCLA Symposium Held at Taos, N. M., 24-30 Ocak, New York: Alan R. Liss, s. 577-84.

Heath, J. R., Kuekes, P. J., Snider, G. S. ve Williams, R. S. (1998), "A Defect-Tolerant Computer Architecture: Opportunities for Nano-Technology", *Science* 280: 1716-21.

Hershey, A. D. ve Chase, M. (1952), "Independent Functions of Viral Proteins and Nucleic Acid in Growth of Bacteriophage", *J. Gen. Physiology* 36: 39-56.

Hieter, P. ve Boguski, M. (1997), "Functional Genomics: It's All How You Read it", *Science* 278: 601-2.

Holland, P. W. H. (1999), "The Future of Evolutionary Developmental Biology", *Nature Suppl.* 402: C41.

Horner, J. R. ve Dobb, E. (1997), *Dinosaur Lives*, New York: Harcourt Brace.

Horwich, P. (der.) (1994), *World Changes: Thomas Kuhn and the Nature of*

Science, Cambridge: MIT Press.

Hotchkiss, R. (1968), "Metabolism and Growth of Gene Substance", *Cold Springs Harbor Symp. Quant. Biol.* 33: 857-70.

Jablonka, E. ve Lamb, M. (1995), *Epigenetic Inheritance and Evolution,* New York: Oxford University Press.

Jacob, F. ve Monod, J. (1959), "Gènes de structure et gènes de régulation dans la biosynthèse des protéines", C. R. Acad. Sci. 249, 1282-4.

Jacob, F. (1970) [1976], *The Logic of Life: A History of Heredity,* New York: Pantheon.

—— (1982), *The Possible and the Actual,* New York: Pantheon.

—— (1961a), "On the Regulation of Gene Activity", *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 26: 193-211.

—— (1961b), "Genetic Regulatory Mechanisms in the Synthesis of Proteins", *J. Molec. Biol.* 3: 318-56.

Jeffery, C. J. (1999), "Moonlighting Proteins [Talking Point]", *Trends in Biochem. Sci.* 24(1): 8-11.

Johannsen, W. (1909), *Elemente der Exakten Erblichkeitslehre,* Jena: Gustav Fischer.

—— (1911), "The Genotype Conception of Heredity", *Am. Nat.* 45: 129-59.

Kant, I. (1790), *Critique of Judgement*, Rpt. *Great Books* 39: 461-75, İng. çev. J. C. Meredith, Chicago: Encyl. Brittanica, 1993.

Keller, E. F. (1983), *A Feeling for the Organism,* New York: Freeman.

—— (1995), *Refiguring Life: Metaphors of Twentieth-Century Biology,* New York: Columbia University Press.

—— (2000a), "Decoding the Genetic Program", *The Concept of the Gene in Development and Evolution: Historical and Epistemological Perspectives* içinde, der. P. Beurton, R. Falk ve H.-J. Rheinberger, Studies in Philosophy and Biology, Cambridge: Cambridge University Press.

—— (2000b), "Marrying the Pre-Modern to the Post-Modern: Computers and Organisms After WWII", *Growing Explanations* içinde, der. N. Wise.

—— (2000c), "Is There an Organism in This Text?", *Controlling Our Destinies: Historical, Philosophical, Ethical, and Theological Perspectives on the Human Genome Project* içinde, der. P. R. Sloan, Notre Dame: University of Notre Dame Press, s. 273-90.

Keller, E. F. ve Ahouse, J. C. (1997), "Writing and Reading About 'Dolly'", *Bioessays* 19(8): 741-2.

Kevles, D. J. ve Hood, L. (der.) (1992), *The Code of Codes*, Cambridge: Harvard University Press.

Kirschner, M. ve Gerhart, J. (1998), "Evolvability", *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 8420-7.

Lander, E. (1996), "The New Genomics: Global Views of Biology", *Science* 274: 536-9.

Lewontin, R. C. (1997), "The Confusion over Cloning", *New York Review of Books*, Oct. 23.

Maes, P. (der.) (1991), *Designing Autonomous Agents*, Cambridge: MIT Press.

Maeshiro, T. ve Kimura, M. (1998), "The Role of Robustness and Changeability on the Origin and Evolution of Genetic Codes", *Proc. Natl. Acad. Sci.* 95: 5088-93.

Mann, T. (1924) [1952], *The Magic Mountain*, New York: Knopf; Türkçesi: *Büyülü Dağ*, çev. İris Kantemir, İstanbul: Can, 2002.

Mayr, E. (1959), "Where are we?", *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 24: 1-14.

—— (1961), "Cause and Effect in Biology", *Science* 134: 1501-6.

Miklos, G. L. G. ve Rubin, G. M. (1996), "The Role of the Genome Project in Determining Gene Function: Insights from Model Organisms", *Cell* 86: 521-9.

Monod, J., Changeux, J. P. ve Jacob, F. (1963), "Allosteric Proteins and Cellular Control Systems", *J. Mol. Biol.* 6: 306-29.

Monod, J. ve Jacob, F. (1961), "General Conclusions: Teleonomic Mechanisms in Cellular Metabolism, Growth, and Differentiation", *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 26: 389-401.

Morange, M. (1998), *La Part des Gènes*, Paris: Editions Odile Jacob.

Morgan, H. D., Sutherland H. G. E., Martin, D. I. K. ve Whitelaw, E. (1999), "Epigenetic Inheritance at the Agouti Locus in the Mouse", *Nature Genetics* 23(3): 314-8.

Morgan, T. H. (1928), *The Theory of the Gene*, New Haven: Yale University Press.

—— (1933), "The Relation of Genetics to Physiology and Medicine", *Nobel Lectures... Physiology and Medicine, 1922-1941* içinde, Amsterdam, 1963, s. 313-28.

—— (1934), *Embryology and Genetics*, New York: Columbia University Press.

Moss, L. (1992), "A Kernel of Truth? On the Reality of the Genetic Program", PSA 1992, cilt 1: 335-48.

Muller, H. J. (1927), "Artificial Transmutation of the Gene", *Science* 66: 84-7.

—— (1929), "The Gene as the Basis of Life", ilk kez the International Congress of Plant Sciences, Section of Genetics, Symposium on "The Gene"de sunuldu, Ithaca, N. Y., 19 Ağustos 1926; *Proceedings of the International Congress of Plant Science* 1: 897-921'de yayımlandı.

—— (1936), "Physics in the Attack on the Fundamental Problems of Genetics", *Scientific Monthly* 44: 210-4.

—— (1951), "The Development of the Gene Theory", *Genetics in the Twentieth Century* içinde, der. L. C. Dunn, New York: Macmillan.

Nanney, D. L. (1957), "The Role of the Cytoplasm in Heredity", *The Chemical Basis of Heredity* içinde, der. W. D. McElroy ve B. Glass, Baltimore: Johns Hopkins Press, s. 134-63.

Olby, R. (1974), *The Path to the Double Helix,* Seattle: University of Washington Press.

Pattee, H. (1969), "How Does a Molecule Become a Message?", *Dev. Biol. Suppl.* 3: 1-16.

Portin, P. (1993), "The Concept of the Gene: Short History and Present Status", *Quart. Rev. Biol.* 68: 173-223.

Portugal, F. H. ve Cohen, J. S. (1977), *A Century of DNA*, Cambridge: MIT Press.

Radman, M. (1973), "Phenomenology of an Inducible Mutagenic DNA Repair Pathway in *Escherichia coli:* SOS Repair Hypothesis", *Molecular and Environmental Aspects of Mutagenesis* içinde, der. L. Prakash vd., Springfield: Charles C. Thomas, s. 128-42.

—— (1988), "The High Fidelity of DNA Duplication", *Scientific American,* Ağustos, s. 40-6.

—— (1999), "Mutation: Enzymes of Evolutionary Change", *Nature* 401: 866-9.

Radman, M., Matić, I. ve Taddei, F. (1999), "The Evolution of Evolvability", *Molecular Strategies in Biological Evolution* içinde, der. L. H. Caparole, *Annals of N. Y. Acad. of Science* 870: 146-55.

Rheinberger, H.-J. (1995), "Genes: A Disunified View from the Perspective of Molecular Biology", *Gene Concepts and Evolution,* MPIWG preprint 18.

—— (1996), "Gene Concepts: Fragments from the Perspective of Molecular Biology", *Gene Concepts in Development and Evolution,* MPIWG, preprint 123.

Rieger, R., Michaelis, A. ve Green, M. M. (1968), *A Glossary of Genetics and Cytogenetics,* New York: Springer-Verlag.

Schiller, J. (1978), *La notion d'organisation dans l'histoire de la biologie,* Paris: Maloine.

Schrödinger, E. (1944), *What is Life?*, Cambridge: Cambridge University Press.

Shapiro, J. A. (1999), "Genome System Architecture and Natural Genetic Engineering", *Molecular Strategies in Biological Evolution* içinde, der. L. H. Caparole, *Annals of the N. Y., Acad. Sci.* 870: 23-5.

Sniegowski, P. D., Gerrish, P. J. ve Lenski, R. E. (1997), "Evolution of High Mutation Rates in Experimental Populations of *E. coli*", *Nature* 387: 703-5.

Spemann, H. (1938), *Embryonic Development and Induction,* New Haven: Yale University Press.

Stein, L. A. (henüz yayımlanmadı), *Interactive Programming,* New York: Morgan Kaufmann Publishers.

Stephens, C. (1998), "Bacterial Sporulation: A Question of Commitment?", *Curr. Biol.* (B44) 8(2): R45-8.

Sterelny, K. ve Griffiths, P. E. (1999), *Sex and Death: An Introduction to the Philosophy of Biology,* Chicago: University of Chicago Press.

Stewart, C. (1997), "Nuclear Transplantation: An Udder Way of Making

Lambs", *Nature* 385: 769.
Strauss, B. (1995), "Molecular Pathologies", *Science* 270: 1511-3.
Strohmann, R. C. (1997), "The Coming Kuhnian Revolution in Biology", *Nature Biotechnology* 15: 194-200.
Sturtevant, A. H. (1932), "The Use of Mosaics in the Study of the Developmental Effects of Genes", *Proceedings of the Sixth Int. Cong. of Genetics,* s. 304.
Sussman, G. J. (1999), "Robust Design Through Diversity". http://www.swiss.ai.mit.edu/projects/amorphous/workshop-sept-99/robust-diversity.pdf.
Taddei, F., Radman, M., Maynard Smith, J., Tougance, B., Gayan, P. H. ve Godell, B. (1997), "Role of Mutator Alleles in Adaptive Evolution", *Nature* 387: 700-2.
Taddei, F., Wuliæ, M., Radman, M. ve Matiæ, I. (1997), "Genetic Variability and Adaptation to Stress", *Environmental Stress, Adaptation and Evolution* içinde, der. R. Bjilsma ve V. Loescheke, Basel: Birkhäuser.
Tautz, D. (1992), "Redundancies, Development and the Flow of Information", *BioEssays* 14(4): 263-6.
Thomas, J. H. (1993), "Thinking About Genetic Redundancy", *Trends in Genetics* 9(11): 395-9.
Timoféeff-Ressovsky, N. W., Zimmer, K. G. ve Delbrück, M. (1935), "Über die Natur der Genmutation und der Genstruktur", *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, math-phys. Kl.* Fachgr. G(1): 189-245.
Troland, L. T. (1917), "Biological Enigmas and the Theory of Enzyme Action", *Am. Nat.* 51: 321-50.
von Neumann, J. (1956), "Probabalistic Logics and the Synthesis of Reliable Organisms from Unreliable Components", *Automata Studies* içinde, der. C. E. Shannon ve J. McCarthy, Princeton: Princeton University Press.
—— (1966), *Theory of Self-Reproducing Automata,* der. A. W. Burks, Urbana: University of Illinois Press.
Waddington, C. H. (1942), "Canalization of Development and the Inheritance of Acquired Characters", *Nature* 150: 563-5.
—— (1948), "The Genetic Control of Development", *Symp. Soc. Exp. Biol.*, New York: Academic Press, 2: 145-54.
—— (1954), "The Cell Physiology of Early Development", *Recent Developments in Cell Physiology* içinde, der. J. A. Kitching, Londra: Butterworth.
—— (1957), *Strategy of the Genes*, Londra: Allen & Unwin.
—— (1962), *New Patterns in Genetics and Development,* New York: Columbia University Press.
—— (1968-72), *Towards a Theoretical Biology: An IUBS Symposium,* Edinburgh: Edinburgh University Press, s. 1-4.
—— (1971), *Biology, Purpose and Ethics*, Worcester, MA: Clark University Press.
Wade, N. (1998), "Animal's Genetic Program Decoded, in a Science First",

The New York Times, s. 1.
Watson, J. D. (1968), *The Double Helix*, New York: Atheneum; Türkçesi: *İki-li Sarmal*, çev. Alev Serin, Ankara: Tübitak, 2000.
—— (1992), "A Personel View of the Project", *The Code of Codes* içinde, der. D. J. Kevles ve L. Hood, s. 164-73.
Watson, J. D. ve Crick, F. (1953a), "A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid", *Nature* 171: 737-8.
—— (1953b), "Genetical Implications of the Structure of Deoxyribonucleic Acid", *Nature* 171: 964-7.
Weatherall, D. J. (1998), "How Much has Genetics Helped?", *Times Literary Supplement*, January 30, s. 4-5.
Weaver, W. (1949), "Problems of Organized Complexity", *American Scientist* 36: 143-56.
Weinberg, R. A. (1985), "The Molecules of Life", *Scientific American* 253(4): 48-57.
Weismann, A. (1885) [1889], "Continuity of the Germ Plasm", *Essays Upon Heredity and Kindred Biological Problems* içinde, der. E. Poulton ve diğ., Oxford: Clarendon Press.
Wilkins, A. (1997), "Canalization: A Molecular Genetic Perspective", *BioEs-says* 19(3): 257-62.
Wilmut, I., Schnieke, A. E., McWhir, J., Kind, A. J. ve Campbell, K. H. S. (1997), "Viable Offspring Derived from Fetal and Adult Mammalian Cells", *Nature* 385: 810-3.
Wilson, E. B. (1896), *The Cell in Heredity and Development*, New York: Macmillan.
—— (1923), "The Physical Basis of Life", *Science* 42(1471): 277-86.
Wimsatt, W. C. (1981), "Robustness, Reliability and Overdetermination", *Scientific Inquiry and the Social Sciences* içinde, der. M. Brewer ve B. Collins, San Francisco: Jossey-Bass, s. 124-63.
—— (2000), *Re-Engineering Philosophy for Limited Beings: Piecewise Approximations to Reality*, Cambridge: Harvard University Press.
Witkin, E. (1989), "Ultraviolet Mutagenesis and the SOS Response in Escherischia coli: A Personal Perspective", *Environmental and Molecular Mutagenesis* 14(S16): 30-4.
Wolpert, L. ve Lewis, J. H. (1975), "Towards a Theory of Development", *Federation Proceedings* 34(1): 14-20.
Yoxen, E. (1986), "Form and Strategy in Biology: Reflections on the Career of C. H. Waddington", *A History of Embryology: The Eighth Symposium of the British Society for Developmental Biology* içinde, der. T. J. Horder, J. A. Witkowski ve C. C. Wylie, Cambridge: Cambridge University Press.
Yuh, C.-H., Bolouri, H. ve Davidson, E. H. (1998), "Genomic Cis-Regulatory Logic: Experimental and Computational Analysis of a Sea Urchin Gene", *Science* 279: 1896-1902.

TEŞEKKÜRLER

Bölümlerin taslaklarını eleştirel bir gözle okuyan, sayısız teknik soruma cevap vermeye her an hazır duran ama her şeyden önemlisi genel anlamdaki destek ve teşvikleriyle bu kitabı yazmama yardımcı olan dostlarıma ve mesai arkadaşlarıma teşekkür etmek istiyorum. Kardeşim Maurice Fox'un bilgeliği, uzmanlığı ve her an ulaşılabilir oluşu paha biçilmez bir değer taşıyor. Ayrıca Jeremy Ahouse, Sunny Auyang, Anya Goodman, Jim Griesemer, Eva Jablonka, Jehane Kuhn ve Lynn Stein'ın tek tek her önerisi ve eleştirisinden yararlandım. Ama desteği ve teşviki hiç tavsamamış olan ve görebildiğim kadarıyla okuyucu olarak cömertliği sınır tanımayan Loup Verler'e özel olarak teşekkür ediyorum. Son olarak da coşkusu için Michael Fisher'e, sabrı ve neşesi için çizimcim Nick Thorkelson'a ve şaşmaz hisleri için yayıncım Susan Wallace Boehmer'e teşekkürü borç bilirim.

TERİMLER SÖZLÜĞÜ

Açık okuma çerçevesi (ORF = Open Reading Frame) Amino asitleri kodlayan ve bir bitiş kodonu tarafından kesilmeyen kodon dizisi.

Aktivatör Transkripsiyonun başlama hızını artıran, DNA bağlayan bir protein.

Alel (Alelomorf) Bir DNA sekansının alternatif versiyonlarının her biri.

Amino asit Proteinlerin yapı taşları. Doğada protein sentezinde görev alan amino asitlerin sayısı 20'dir.

Amplifikasyon Bir DNA dizisinin ayrı kopyalarının yapılması.

Antikodon tRNA'da bulunan, mRNA'daki kodonun tamamlayıcısı nükleotit üçlüsü.

Antisens transkripsiyon DNA'nın kodlamayan şeridinin transkripsiyonu ya da DNA'nın aynı bölgesinin ters yönlü transkripsiyonu.

Bağlantıcılık Bilgisayar teknolojisi (yapay zekâ) alanına ilişkin olan bu terim, karmaşık işlemlerin, birbiriyle etkileşim gösteren basit işlemcilerden oluşan şebekeler tarafından yapılmasını hedefler.

Bakteriyofaj Bakterileri enfekte ederek içlerinde çoğaldıktan sonra onları parçalayarak dışarı çıkan ve esas olarak protein kılıfı içerisindeki DNA (veya RNA) şeklinde bir moleküler yapısı olan virüs.

Baskılayıcı (repressor) Yapısal genlerin hemen yanındaki bölgeye bağlanarak bunların transkripsiyonunu engelleyen protein.

Baz DNA'nın orta kısmını oluşturmak üzere birbirlerine zayıf hidrojen bağlarıyla bağlanarak baz çiftlerini (bp: base pair) oluşturan pürin ya da pirimidin niteliğindeki kimyasal yapılar. Çiftler bir pürin (A: Adenin ve C: Sitozin) – bir pirimidin (T: Timin ve G: Guanin) şeklinde oluşur. RNA'da timinin yerini urasil (U) alır.

Bir gen – bir enzim varsayımı Bugün terk edilmiş bulunan, her genin tek bir enzimi kodladığı şeklindeki varsayım.

Cross-talk Elektrik mühendisliğinden alınan bu terim, bir devre ya da kanala kendisine komşu bir diğerinden karışan (genellikle istenmeyen) etkileri ifade eder.

Çakışan genler (overlapping genes) Kodlayan nükleotitleri bir ölçüde ortak olmasına rağmen okuma çerçevelerinin farklı olması nedeniyle farklı ürünleri olan genler.

DNA (Deoksiribonükleik asit) Kromozomlarda yer alan, ikili sarmal şeklindeki yapıya sahip, kendini replike edebilen ve proteinlerin kalıtsal yapısının belirlenmesinde önemli rolü olan molekül. Temel yapı taşları, nükleozit (deoksiriboz şekerine bağlanmış pürin ya da pirimidin bazı) adı verilen yapılara fosfat grubunun bağlanmasıyla oluşan nükleotitlerdir.

Ekson DNA'nın protein kodlayan bölümü.

Elçi RNA (mRNA: messenger RNA) DNA sekansındaki enformasyonu çekirdek dışına taşıyarak bunun protein sentezi için kullanılmasını sağlayan RNA molekülü.

Embriyogenez Embriyon oluşumu.

Enzim Canlılarda kimyasal tepkimeleri katalize eden proteinler.

Epigenetik Fenotipin oluşumunda rol oynayan süreçlere ve gen işlevindeki DNA sekansında değişim olmadan meydana çıkan kalıtsal değişikliklere ilişkin.

Epigenetik manzaralar Waddington'un organizmanın gelişimi açıklamak için kullandığı metafor. Gelişim, manzaranın tepe noktasında, farklılaşmamış yumurtayla başlar, çeşitli vadilerle ve bunların kollarıyla bölünmüş bu araziye doğru yuvarlanan yumurta gelişim süreci içersinde bunları izleyerek yolun sonunda erişkin halini almış olur.

Fenilketonüri İnsanlarda fenilalanin adlı amino asidin metabolize edilememesi şeklinde açığa çıkan kalıtsal özellik.

Fenotip Bir canlıdaki gözlenebilir özelliklerin tamamı.

Gen Kalıtımın temel birimi.

Genetik Kalıtımı inceleyen bilim dalı.

Genetik kod Amino asit sentezini belirleyen üçlü gruplar (kodonlar) halindeki DNA sekansı.

Gen ifadesi (gene expression) Genin protein sentezinde kullanılması.

Genom Bir hücre ya da organizmanın genetik maddesinin tümü.

Genotip Bir organizmanın özgül genetik yapısının tamamı ya da bir organizmada araştırılmakta olan genlerin alelik yapısı.

Helikaz Transkripsiyon ya da tamir işlemleri için hidrojen bağlarını kırıp şeritleri birbirinden ayırarak DNA sarmalını açan enzim.

Histonlar Hücre çekirdeğinde DNA ile kompleks oluşturan proteinler.

Homeotik genler Hücre gruplarının gelişimini kontrol etmek suretiyle hayvanların vücut yapılarını belirleyen genler.

İmprinting Bir kalıtsal özelliğin, genetik temelinin anneden ya da babadan kaynaklanmasına bağlı olarak ortaya çıkması durumu.

İntron DNA'nın protein kodlamayan bölümü.

Kanalize olmuşluk (canalization) Waddington'ın, organizmaların gelişme süreçlerinin sonunda gösterdikleri sabitliği açıklamak için kullandığı terim.

Kodon Üç nükleotitten oluşan ve bir amino asidi kodlayan DNA ya da RNA sekansı.

Kriptik gen Normalde fenotipik bir özellik olarak kendini göstermeyen ancak kimi durumlarda çeşitli mekanizmaların etkisiyle ifade bulabilen gen.

Kromatin Hücre çekirdeğinde, hücre bölünmesinin interfaz aşamasında görülen, paketlenmemiş kromozomları oluşturan, DNA, az miktarda RNA, histonlar ve histon olmayan proteinlerden oluşan kompleks.

Kromozom Genetik enformasyonun taşıyıcısı, kendine replike edebilen DNA molekülünden oluşmuş yapı.

Lider sekans mRNA'nın ucundan başlama kodonuna kadar olan bölge.

Lokus Bir genin kromozom üzerinde yerleşmiş olduğu bölge.

Metafaz Hücre bölünmesi sırasında kromozomların görünür hale geçtiği aşama.

Metilasyon Bir DNA molekülüne metil grubunun bağlanması. Gen ifadesinin düzenlenmesinde rol oynadığı düşünülmektedir.

Mutagenez Mutasyon oluşumu.

Mutant Mutasyona uğramış gen taşıyan organizma.

Mutasyon DNA ya da kromozomda oluşan değişiklik.

Ontogenez Bireysel organizmanın oluşumu.

Ooplast Yumurta hücresinin çekirdek haricindeki kısmı.

Oosit Yumurta hücresi.

Ökaryot Hücrelerinde gerçek bir çekirdek bulunan, mitoz ve mayoz hücre bölünmesi gösteren organizmalar.

Önoluşumculuk Organizmaların, eşey hücrelerinde hazır olarak bulunan parçalarının gelişimiyle oluştuğunu öne süren öğreti.

Pangenesis Eşey hücrelerinin vücudun her hücresinden bir parça taşıdığını öne süren terk edilmiş bir teori.

Polimer Molekül zincirlerinden oluşan kimyasal yapı.

Polimeraz Nükleotitlerin birleşimini katalizleyerek DNA ya da RNA oluşumunu sağlayan enzimlerin her biri.

Polimorfizm Bir gen lokusunda birden fazla normal alelin bulunması durumu.

Polipeptit Amino asitlerden oluşan zincir.

Politen kromozom Art arda replikasyon geçiren DNA'nın replikasyon sonrası birbirinden ayrılmaması sonucu ortaya çıkan dev kromozom.

Primer DNA replikasyonu sırasında kesintili şeride bağlanarak DNA–polimerazın oluşmakta olan şeride nükleotit eklemesini kolaylaştıran molekül.

Primer transkript DNA'nın tamamlayıcısı olarak oluşmuş ancak henüz işlenmemiş RNA şeridi.

Promotör DNA üzerinde, transkripsiyon başlamadan önce RNA–polimerazın bağlandığı bölge.

Protein Yapısında, bir ya da daha çok sayıda zincir oluşturacak şekilde dizilmiş 20 tür amino asit bulunan ve canlıların oluşumunda gerek yapısal gerekse işlevsel açıdan hayati önem taşıyan moleküllerin her biri.

Rekombinant DNA Farklı kökenleri olan parçaların yeniden birleştirilmesiyle oluşturulmuş DNA.

Replikasyon DNA'nın kendi kopyasını üretmesi. Yarı–korunumlu replikasyon sonucunda oluşan DNA'nın bir şeridi korunmuş olan eski şeritken diğeri yeni sentezlenmiştir.

RNA (Ribonükleit asit) Hücre içinde özellikle protein sentezinde rol alan, genellikle tek şeritli nükleik asit. DNA'dan farklı olarak riboz şekeri ve (timin yerine) urasil içerir.

Sekans (sequence) DNA ya da RNA şeridindeki nükleotidlerin diziliş sırası. Bunun saptanması işlemi sekanslamak (sequencing) olarak adlandırılır.

Sitoplazma Hücrenin, plazma zarı ile çevrelenmiş (çekirdek haricindeki) içeriği.

Splaysozom Primer transkriptten intronların kesilip atılması ve eksonların birbiriyle birleştirilmesi işlemiyle (splicing) erişkin transkriptin oluşturulmasında rol oynayan bir grup özel protein/RNA bileşiği.

Tekrarlayan genler Tamamen ya da büyük ölçüde aynı nükleotitleri içeren DNA şeritleri.

Tercüme (translation) mRNA'daki nükleotit sekansından sitoplazmadaki bir yapı olan ribozomda proteinin sentezlenmesi işlemi.

Terminatör Transkripsiyonun sonunu belirleyen DNA sekansı.

Transkripsiyon DNA sekansından RNA sekansı oluşturulması işlemi. Oluşan RNA "transkript" olarak adlandırılır.

Taşıyıcı RNA (tRNA: transfer RNA) mRNA'daki kodonlara karşılık düşen (yine üç bazdan oluşan) antikodonları içeren ve amino asitleri protein sentezi için ribozoma taşıyan RNA.

Yuvalanmış genler (nested genes) Çakışan genlere benzeyen fakat farklı bir okuma çerçevesine ve farklı başlama-bitme kodonlarına sahip genler.

Zigot Embriyonun geliştiği, döllenmiş yumurta hücresi.

—

Yaşam nedir? Keller'ın "genin yüzyılı" adını verdiği yirminci yüzyılda egemen paradigma, biyoloji biliminin temel derdi olagelmiş bu soruya genleri ve gen replikasyonunu merkez alan bir cevap vermişti: Kalıtsal özelliklerin kuşaklararası istikrarı ile evrim için zorunlu olan değişim arasındaki dengenin sırrı, adeta sihirli özellikler atfedilen "gen" kavramında aranıyordu. Keller, genetik ve moleküler biyoloji alanında gen kavramı sayesinde elde edilmiş olan kazanımların, tarihsel bir bakış açısıyla kapsamlı bir analizini yapıyor. Ama hepsi bu değil: Bizzat bu kazanımların yaşamın özünü salt gende arayan anlayışa nasıl meydan okuduğunu da gösteriyor. Hâlâ işe yarasa da, üzerine gereğinden fazla yük bindirilmiş olan gen kavramını yavaş yavaş geride bırakacak yeni bir sözcük dağarcığına ihtiyacımız olduğunu, öncelikle de şunu kavramamızın elzem olduğunu söylüyor: Bir sistemin bileşenlerini anlamak, bu bileşenler arasındaki etkileşimleri anlamaya yetmeyebilir.

İnsan Genom Projesi'nin yakın tarihlerde tamamlanmış olmasının anlamı ve bilgisayarlarla canlı organizmalar arasında kurulan analojilerin ne ölçüde işe yaradığı gibi daha popüler meseleleri de değerlendiren kitap, bilimsel düşüncede kaydedilmiş aşamaları, pasif bir biçimde öğrenilip iman edilmesi gereken nihai hakikatler olarak sunmuyor. Eskileri sarsacak yeni hakikatler aramaya kılavuzluk eden ipuçlarının izini sürerek, bilimin bir donmuş doğrular deposu değil bitimsiz bir faaliyet olduğu gerçeğini vurguluyor.

metis bilim
ISBN 975-342-488-4

9 799753 424881

METİS YAYINLARI
İPEK SOKAK NO. 9
34433 BEYOĞLU
İSTANBUL